



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina Veterinaria

Escuela Profesional de Medicina Veterinaria

**Detección de enrofloxacin en cuyes (*Cavia porcellus*)
destinados al consumo humano en la provincia de
Jauja, región Junín - Perú**

TESIS

Para optar el Título Profesional de Médico Veterinario

AUTOR

Cesar Martin LEYVA MOLINA

ASESOR

Dra. Daphne Doris RAMOS DELGADO

Lima, Perú

2019



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

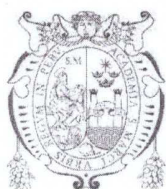
Referencia bibliográfica

Leyva, C. Detección de enrofloxacin en cuyes (*Cavia porcellus*) destinados al consumo humano en la provincia de Jauja, región Junín - Perú [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina Veterinaria, Escuela Profesional de Medicina Veterinaria; 2019.

HOJA DE METADATOS COMPLEMENTARIOS

- CODIGO ORCID DEL AUTOR :
<https://orcid.org/0000-0002-5838-8787>
- DNI DEL AUTOR :
70190659
- CÓDIGO ORCID DEL ASESOR :
<https://orcid.org/0000-0003-3176-804X>
- DNI DEL ASESOR :
07607293
- GRUPO DE INVESTIGACIÓN :
INOCUVET – Salud Pública y Salud Ambiental
- INSTITUCIÓN QUE FINANCIA PARCIAL O TALMENTE LA
INVESTIGACIÓN :

- UBICACIÓN GEOGRAFICA DONDE SE DESARROLLÓ LA
INVESTIGACIÓN. DEBE INCLUIR LOCALIDADES Y COORDENADAS
GEOGRÁFICAS AÑO O RANGO QUE LA INVESTIGACIÓN ABARCÓ:
Provincia de Jauja, Región Junín, Perú
Coordenadas: Latitud: -11.8, Longitud: -75.5
Rango de Investigación: Junio 2017- Diciembre 2018



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú, Decana de América
Facultad de Medicina Veterinaria
Escuela Profesional de Medicina Veterinaria

**ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR EL
TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO VETERINARIO**

En el Auditorio Principal de la Facultad de Medicina Veterinaria, el día **miércoles 28 de agosto de 2019**, a las **12:00** horas, se constituyó el Jurado Examinador designado mediante Resolución Directoral N° 0165-EPMV/FMV-2019, integrado por los siguientes profesores:

MV. Dr. Espinoza Blanco, Juan Antonio	Presidente del Jurado
MV. Dra. Ramos Delgado Daphne Doris	Asesora de la Tesis
MV. Dr. Rodríguez Gutiérrez, José Luis	Miembro del Jurado
MV. Mg. Angulo Tisoc, José Manuel	Miembro del Jurado

Luego de la instalación del Jurado, a cargo del Presidente del Jurado y bajo la dirección del mismo, el Bachiller Don: **LEYVA MOLINA, CESAR MARTIN** para optar el Título Profesional de Médico Veterinario, procedió a sustentar públicamente la Tesis:

“DETECCIÓN DE ENROFLOXACINA EN CUYES (*Cavia porcellus*) DESTINADOS AL CONSUMO HUMANO EN LA PROVINCIA DE JAUJA, REGIÓN JUNÍN, PERÚ”;

Luego de absolver las preguntas del Jurado y del público asistente, el Jurado deliberó con la abstención reglamentaria de la Asesora de la Tesis y acordó su **APROBACIÓN** por **UNANIMIDAD**, otorgándole la nota de **DIECINUEVE (19)**.

Habiéndose aprobado la sustentación pública de la Tesis, el Presidente en representación del Jurado recomienda que la Escuela Profesional de Medicina Veterinaria proponga la aprobación del **TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO VETERINARIO** a la Facultad de Medicina Veterinaria y que ésta proponga al Rectorado el otorgamiento respectivo.

Siendo las **13:10 horas**, concluyó el acto académico de sustentación pública de Tesis en fe de lo cual suscriben la presente acta por cuadruplicado los integrantes del Jurado:

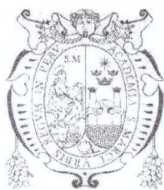
Espinoza Blanco Juan Antonio: MV. Dr. Prof. Principal D.E.

Ramos Delgado Daphne Doris: Dra. MV. Prof. Principal D.E.

Rodríguez Gutiérrez José Luis: MV. Dr. Prof. Asociado. D.E.

Angulo Tisoc José Manuel: MV. Mg. Prof. Auxiliar. T.C






UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA
Facultad de Medicina Veterinaria
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA VETERINARIA

Trabajo sustentado y aprobado ante el Jurado designado por la Escuela Profesional de Medicina Veterinaria mediante Resolución Directoral N° 0165-EPMV/FMV-2019.

PRESIDENTE:


.....
ESPINOZA BLANCO, JUAN ANTONIO

MIEMBROS :


.....
RAMOS DELGADO DAPHNE DORIS
ASESORA DE LA TESIS


:
RODRIGUEZ GUTIÉRREZ, JOSÉ LUIS


:
ANGULO TISOC, JOSÉ MANUEL

San Borja, 05 de setiembre de 2019

V° B°


.....
Dra. Daphne Ramos Delgado
Directora
Escuela Profesional de Medicina Veterinaria



*Para Isabel Ana Molina Cervantes y
Ortila Cervantes Álvarez. ¡Lo logramos! espero
seguir dándoles más alegrías.*

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Daphne Ramos Delgado y a la Dra. Mariel Aybar Espinoza, por permitirme ser integrante del grupo de investigación INOCUVET y guiarme durante el desarrollo de esta tesis y brindándome su apoyo incondicional tanto anímico como académico.

A la Dra. Rosa Gonzales y al Dr. José Luis Rodríguez, por estar dispuestos a brindarme sus conocimientos fuera de las aulas y guiarme a que pueda encontrar las respuestas a las diferentes interrogantes que se generaron en esta investigación.

A Eduardo Salazar, Antonio Arellano, Ruth Terrones, Andrea Carhuallanqui y Thomas Ortiz por ser un gran equipo de trabajo, por el cual tengo el orgullo de presentar esta tesis como producto obtenido a partir del trabajo realizado con su apoyo.

A mis dos madres: Isabel Ana Molina Cervantes y Ortila Cervantes Álvarez, porque durante los años de estudios de esta carrera tal vez la distancia no nos permitió compartir todos los momentos que hubiéramos querido, pero a pesar de eso el amor siempre estuvo presente y lo que tal vez algunos kilómetros nos quitaron

A mi hermano Walter Martin Leyva Molina, por ser mi consejero, confidente, padre y ejemplo a seguir. El compromiso con la investigación y el de ser una mejor persona te los debo a ti.

A mi padre Walter Leyva Iparraguirre, por enseñarme la importancia de aprender perdonar y no darle la espalda a quien nos necesite. Los errores son para aprender, no para repetir.

A la CASA ROJA – Base 13, por ser los compañeros en las aulas de la universidad que me acompañaron durante este proceso para llegar a ser un profesional.

A todas las personas que tuve la dicha o desdicha de conocer en la Facultad de Medicina Veterinaria. De todos se aprende algo, y sus enseñanzas son las que más importantes porque estarán conmigo toda mi vida.

Al Dr. Carlos Ramírez Lenci, entrenador de la selección masculina de basquetbol de la UNMSM y a todos los amigos que pude conocer con este hermoso deporte en la universidad. Por haberme permitido compartir grandes momentos y la alegría de ser parte del equipo.

CONTENIDO

RESUMEN.....	i
ABSTRACT.....	ii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	iii
LISTA DE FIGURAS.....	v
LISTA DE CUADROS.....	vi
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	4
2.1. EL CUY.....	4
2.1.1. Generalidades.....	4
2.1.1.1. Definición.....	4
2.1.1.2. Clasificación.....	4
2.1.2. Razas de Cuyes.....	5
2.1.2.1. Raza Perú.....	5
2.1.2.2. Raza Andina.....	5
2.1.2.3. Raza Inti.....	6
2.1.2.4. Cuy Sintético o Interacial.....	6
2.1.3. Sistemas de Crianza.....	6
2.1.3.1. Crianza Familiar o Tradicional.....	6
2.1.3.2. Crianza Familiar – Comercial.....	6
2.1.3.3. Crianza Comercial.....	7
2.1.4. La Carne de Cuy.....	7
2.1.5. Crianza de Cuyes en Perú.....	9
2.1.5.1. Población y Consumo de Cuyes en Perú.....	9
2.1.5.2. Rendimiento de Carcasa de Cuyes en Perú.....	10
2.1.5.3. Importancia de la Crianza de Cuyes en Perú.....	10
2.1.5.4. Situación Actual de la Crianza de Cuyes en Perú.....	11
2.2. ENFERMEDADES INFECCIOSAS EN CUYES.....	12
2.2.1. Neumonía de Origen Bacteriano.....	12
2.2.2. Micoplasmosis.....	14
2.2.3. Salmonelosis.....	14
2.2.4. Colibacilosis.....	14
2.2.5. Enfermedad de Tyzzer.....	15
2.2.6. Linfadenitis Cervical.....	15
2.3. LOS ANTIBIÓTICOS.....	16
2.3.1. Clasificación.....	16
2.3.1.1. Según su efecto.....	16
a. Bacteriostático.....	16
b. Bactericida.....	16
2.3.1.2. Según su mecanismo de acción.....	17
a. Inhibición de la síntesis de proteínas.....	17
b. Bloqueo de vías metabólicas claves.....	17
c. Inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos.....	17
d. Inhibición de la síntesis de proteínas.....	18
e. Bloqueo de vías metabólicas claves.....	18
2.3.2. Uso De Antibióticos en Animales de Consumo.....	18
2.3.2.1. Antibióticos como Terapéuticos.....	18
2.3.2.2. Antibióticos como Promotores de Crecimiento.....	19
2.4. ANTIBIÓTICOS Y CUYES.....	19
2.4.1. Vías de Administración de Tratamientos en Cuyes.....	20
2.4.1.1. Inyección Subcutánea.....	20

2.4.1.2. Inyección Intramuscular.....	20
2.4.1.3. Inyección Intraperitoneal.....	20
2.4.1.4. Inyección Intravenosa.....	20
2.4.1.5. Dosificación Oral.....	20
2.4.1.6. Sonda Gástrica.....	21
2.4.2. Antibióticos Utilizados en Tratamientos de Cuyes.....	21
2.4.2.1. Enrofloxacin.....	21
2.4.2.2. Cefalexina.....	21
2.4.2.3. Cloranfenicol.....	21
2.4.2.4. Metronidazol.....	22
2.4.2.5. Neomicina.....	22
2.4.2.6. Nitrofurantoina.....	22
2.4.2.7. Sulfadimidina.....	22
2.4.2.8. Tetraciclinas.....	22
2.5. LA ENROFLOXACINA.....	23
2.5.1. Mecanismo de Acción.....	23
2.5.2. Farmacocinética.....	24
2.5.3. Toxicidad.....	25
2.5.4. Tiempo de Espera de Enrofloxacin.....	26
2.5.5. Límites Máximos de Residuos de Enrofloxacin.....	26
2.5.6. Residuos y toxicidad para Consumidores.....	27
2.6. LOS RESIDUOS DE ANTIBIÓTICOS.....	28
2.6.1. Efectos Sobre la Salud Pública.....	28
2.6.1.1. Reacciones Alérgicas.....	28
2.6.1.2. Reacciones Tóxicas.....	29
2.6.1.3. Resistencias Bacterianas.....	29
2.6.2. Aspectos Toxicológicos.....	29
2.6.2.1. Nivel sin Efectos Observables (NOEL).....	29
2.6.2.2. Ingesta Diaria Admisible (IDA).....	29
2.6.2.3. Límite Máximo de Residuo (LMR).....	30
a. Residuos de Plaguicidas.....	30
b. Residuos de Medicamentos Veterinarios.....	30
2.6.2.4. Tiempo de Espera.....	30
2.7. MÉTODOS DE ANÁLISIS PARA EL CONTROL DE RESIDUOS.....	30
2.7.1. Características Funcionales de los Métodos de Control de Residuos.....	31
2.7.1.1. Métodos de Selección.....	31
2.7.1.2. Métodos Cuantitativos.....	31
2.7.1.3. Métodos Confirmatorios.....	31
2.7.2. Clasificación de los Métodos Analíticos.....	32
2.7.2.1. Métodos Analíticos Tipo I.....	32
2.7.2.2. Métodos Analíticos Tipo II.....	32
2.7.2.3. Métodos Analíticos Tipo III.....	32
a. Métodos microbiológicos.....	33
b. Métodos inmunológicos y enzimáticos.....	33
III. MATERIALES Y MÉTODOS.....	34
3.1. LUGAR Y TIEMPO.....	34
3.2. MATERIALES Y EQUIPOS.....	34
3.2.1. Materiales.....	34
3.2.2. Medios de Cultivos, reactivos, Cepas Bacterianas.....	35
3.2.3. Equipos.....	35
3.3. DISEÑO EXPERIMENTAL.....	36
3.3.1. Tamaño de Muestra.....	36
3.4. TOMA DE MUESTRA.....	37
3.5. PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS.....	37

3.5.1.	Screnning Microbiológico – Test de Inhibición del Crecimiento Microbiano (ICM)	37
3.5.1.1.	Preparación del Agar Mueller Hinton (MH)	37
3.5.1.2.	Preparación del Estándar para el Inóculo	38
3.5.1.3.	Preparación del Inóculo de <i>Bacillus subtilis</i> (ATCC 6633).....	38
3.5.1.4.	Sembrado en Placas.....	38
3.5.1.5.	Preparación de Muestras.....	38
3.5.1.6.	Inoculación de Muestras y Disco de Control.....	39
3.5.1.7.	Lectura de Resultados.....	39
3.5.2.	Análisis Inmunoenzimático - Test de ELISA.....	40
3.5.2.1.	Preparación de Muestras.....	40
3.5.2.2.	Realización de Test de ELISA.....	40
3.5.2.3.	Lectura de Resultados.....	40
IV.	RESULTADOS.....	41
V.	DISCUSIÓN.....	45
VI.	CONCLUSIONES.....	49
VII.	RECOMENDACIONES.....	50
VIII.	BIBLIOGRAFÍA.....	51

RESUMEN

El cuy (*Cavia porcellus*) es una especie que contribuye a la dieta de la población rural debido a su rusticidad, facilidad de reproducción y alto valor nutricional de su carne. En la provincia de Jauja, su reproducción y comercialización se ha convertido en una de las actividades más rentables debido a que la demanda nacional e internacional ha aumentado en los últimos años. Sin embargo, el uso de antibióticos para diferentes propósitos constituye un riesgo para la inocuidad de este alimento debido a la posible presencia de residuos de estas sustancias. La enrofloxacin es uno de los antibióticos más utilizados para el tratamiento de diferentes infecciones en cuyes. Por este motivo, el presente estudio tuvo como objetivo detectar la presencia de enrofloxacin en cuyes destinados al consumo humano, en la provincia de Jauja de la región de Junín del Perú. El tamaño de muestra se determinó mediante la fórmula para poblaciones infinitas con un intervalo de confianza del 95%, obteniéndose la cantidad de 200 cuyes para muestrear. Las muestras se obtuvieron de cuyes faenados en diferentes mataderos de la provincia de Jauja, que se enviaron para su procesamiento al Laboratorio de Salud Pública y Salud Ambiental de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional de San Marcos. La detección de residuos de antibióticos se realizó utilizando el test de Inhibición del Crecimiento Microbiano con muestras de hígado, riñón y músculo diafragma, obteniéndose un 0% (0/200) de muestras positivas; y también utilizando el test de *Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay* de muestras de hígado, obteniéndose un 26.67% (8/30) de muestras positivas en hígado de cuyes, con concentraciones que variaban desde 1.26 µg/Kg hasta 35.1 µg/Kg. Estos resultados demuestran que existe la presencia de residuos de enrofloxacin a concentraciones permitidas por las normativas en cuyes destinados al consumo humano en la provincia de Jauja.

Palabras clave: Cuyes, enrofloxacin, residuos, ICM, ELISA.

ABSTRACT

The guinea pig (*Cavia porcellus*) is a species that contributes to the diet of the rural population due to its rusticity, ease of reproduction and high nutritional value of its meat. In the province of Jauja, its reproduction and commercialization has become one of the most profitable activities because national and international demand has increased in recent years. However, the use of antibiotics for different purposes constitutes a risk to the safety of this food due to the possible presence of residues of these substances. Enrofloxacin is one of the most commonly used antibiotics for the treatment of different infections in guinea pigs. For this reason, the present study aimed to detect the presence of enrofloxacin in guinea pigs destined for human consumption, in the province of Jauja of the Junín region of Peru. The sample size was determined by the formula for infinite populations with a 95% confidence interval, obtaining the amount of 200 guinea pigs for sampling. The samples were obtained from guinea pigs slaughtered in different slaughterhouses in the province of Jauja, which were sent for processing to the Public Health and Environmental Health Laboratory of the Faculty of Veterinary Medicine of the National University of San Marcos. The detection of antibiotic residues was performed using the Microbial Growth Inhibition test with liver, kidney and diaphragm muscle samples, obtaining 0% (0/200) of positive samples; and also using the Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay test of liver samples, obtaining 26.67% (8/30) of positive samples in guinea pig liver, with concentrations ranging from 1.26 µg / kg to 35.1 µg / kg. These results demonstrate that there is the presence of enrofloxacin residues at concentrations allowed by regulations in guinea pigs intended for human consumption in the province of Jauja.

Keywords: Guinea pig, enrofloxacin, residues, MIT, ELISA

LISTA DE ABREVIATURAS

AA: Ácido Graso Araquidónico

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

ARG: Genes Resistentes a Antibióticos

AOZ: Furazolidona

AMAZ: Furaltadona

CENAGRO: Censo Nacional Agropecuario

CA: *Codex Alimentarius*

CVMP: *Committee for Medicinal Products for Veterinary Use*

D: Diafragma

DHA: Ácido Graso Decosaheptaenoico

EFSA: *European Food Safety Authority*

ELISA: *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*

EMA: *European Medicines Agency*

FAO: Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura

FMV: Facultad de Medicina Veterinaria

H: Hígado

HPLC: *High-performance liquid chromatography*

ICM: Inhibición del Crecimiento Microbiano

IDA: Ingesta Diaria Admisible

ITIS: *Integrated Taxonomic Information System*

INEI: Instituto Nacional de Estadística e Informática

INIA: Instituto Nacional de Innovación Agraria

LC/MS/MS : Cromatografía Líquida acoplada a espectrometría de masa en tándem

LMR: Límites Máximos de Residuos

LSPSA: Laboratorio de Salud Pública y Salud Ambiental

MGAP: Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca

MINAGRI: Ministerio de Agricultura y Riego

MH: Mueller Hinton

NOAEL: Nivel sin Efectos Adversos Observables

NOEL: Nivel sin Efectos Observables

OD: Densidad Óptica

TSB: Caldo Tripticasa de Soya

TLC: *Thin Layer Chromatography*

R: Riñón

SENASA: Servicio Nacional de Sanidad Agraria

UNALM: Universidad Nacional Agraria La Molina

UNMSM: Universidad Nacional Mayor de San Marcos

SENASA: Servicio Nacional de Sanidad Agraria

LISTA DE FIGURAS

Figura	Pag.
1. Tiempo de Vida Media de enrofloxacin en diferentes especies animales.....	25
2. Tiempo de Espera de enrofloxacin en diferentes especies animales.....	28
3. Toma de muestras de msculo diafragma (D), hgado (H) y riñn (R) durante el eviscerado de cuyes.....	37
4. Distribucin de muestras de msculo diafragma (D), hgado (H) y riñn (R) acompaadas del disco control de neomicina (N) en placa Petri con agar MH.....	39
5. Resultados del Teste de Inhibicin del Crecimiento microbiano de muestras de msculo diafragma (D), hgado (H) y riñn (R) acompaadas del disco de control de neomicina (N) en placa Petri con agar MH.	42
6. Curva de Calibracin para la deteccin de residuos de enrofloxacin mediante el Test de ELISA.....	42
7. Resultados del test de ELISA para la deteccin de residuos de enrofloxacin en hgado de cuyes.....	43

LISTA DE CUADROS

Cuadro	Pag.
1. Clasificación taxonómica del cuy (<i>Cavia porcellus</i>)	5
2. Aporte de proteína, grasa y calorías de diferentes especies.....	8
3. Composición química de la carne de cuy de raza Perú.....	8
4. Composición química de la carne de cuy de raza Andina.....	8
5. Distribución de la población de cuyes en el Perú.....	10
6. Oferta y demanda de la carne de cuy en Lima Metropolitana.....	11
7. Límites Máximos de Resíduos de enrofloxacin en tejidos de diferentes especies animales destinadas al consumo humano.....	27
8. Frecuencia de la presencia de residuos de antibióticos en muestras de músculo diafragma, hígado y riñón de cuyes destinados al consumo humano en la provincia de Jauja.....	41
9. Resultados de la detección de residuos de enrofloxacin en hígado de cuyes mediante el test de ELISA.	43

I. INTRODUCCIÓN

El cuy (*Cavia porcellus*) es una especie originaria de la zona andina de Bolivia, Colombia, Ecuador y Perú. Esta especie que contribuye en la alimentación del poblador rural debido a su rusticidad, facilidad de crianza, y alto valor nutricional de su carne (Chauca, 1997). En los últimos la crianza de cuyes se ha convertido en un negocio altamente rentable para profesionales y criadores de pequeños fundos con deseos de ser emprendedores en la provincia de Jauja (Inforegión, 2017).

Los antibióticos cumplen diferentes finalidades en medicina veterinaria. El uso de antibióticos de forma terapéutica se realiza para el tratamiento de ciertas enfermedades de origen infeccioso, asimismo el uso metafiláctico consiste administrar antibióticos a individuos o poblaciones infectadas, en las que hay individuos sanos e individuos infectados para reducir al mínimo o remediar signos clínicos, infecciones o enfermedades. El uso profiláctico, implica la utilización de antibióticos para la prevención de enfermedades en animales de forma individual o grupal. Por último, el uso como promotores de crecimiento consiste en administrar antibióticos a dosis subterapéuticas para favorecer la ganancia de peso de animales (FAO, 2004).

La administración de medicamentos en medicina veterinaria se realiza por la vía parenteral o tópica. La vía parenteral, implica el uso de medicamentos dentro del animal con la ayuda de inyectables como por ejemplo la administración subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraruminal, intramamaria e intravaginal. La vía tópica, implica el uso de medicamentos de forma externa en el animal como por ejemplo la administración oral, *pour on*, aspersión o inmersión. (MGAP, 2015).

La presencia de residuos de antibióticos en alimentos se ha asociado a problemas alérgicos, tóxicos y a resistencias bacterianas. Los problemas alérgicos están relacionados a un componente individual representado por el estado inmunológico del consumidor de alimentos con residuos, entre los antibióticos que son capaces de desencadenar una reacción alérgica tenemos como ejemplo a las sulfamidas. Los problemas toxicológicos son bastante difíciles de probar debido a las bajas concentraciones residuales de estas drogas, pero antibióticos como el cloranfenicol han demostrado originar problemas tóxicos a dosis muy bajas. El problema del desarrollo de bacterias resistentes a antibióticos ha sido asociado a la presencia de residuos de dichos antibióticos en alimentos destinados al consumo humano. Sin embargo, es poco probable que los alimentos provenientes de animales que han sido tratados contienen concentraciones que son capaces de seleccionar bacterias resistentes, debido a que a bajas concentraciones no actúan sobre bacterias resistentes ni sensibles. La resistencia bacteriana se originaría del mismo hecho de utilizar antibióticos en animales, siendo esto un riesgo para la salud pública debido a la posible transferencia de bacterias resistentes en animales hacia el hombre (FAO, 2004).

En el Perú, el Ministerio de Agricultura y Riego (MINAGRI) indica que únicamente se deben realizar tratamientos con antibióticos a animales de abasto cuando sea estrictamente necesario y con la previa autorización o sugerencia de un médico veterinario (MINAGRI, 2018). Existen estudios donde se ha determinado que la administración de antibióticos a animales de abasto no se realiza en su mayoría por médicos veterinarios, tales como la enrofloxacin y las sulfonamidas en cuyes destinados al consumo humano (Revelo *et al*, 2012).

El Perú al pertenecer a la FAO (*Food and Agriculture Organization*) se rige a las normativas impuestas en el *Codex Alimentarius* (CA). El CA indica los Límites Máximos Residuales (LMR) de diferentes antibióticos en alimentos destinados al consumo humano, dentro

de esta lista existe el Límite Máximo de Residuo (LMR) para enrofloxacin en diferentes especies, pero no en cuyes. Existen diferentes autores como Chauca (1997), Richardson (2000) y Shommer *et al.* (2015) que recomiendan la enrofloxacin como tratamiento para diferentes enfermedades producidas por bacterias en cuyes.

En el 2011, el SENASA comenz3 con la evaluaci3n de residuos de antibi3ticos en carne de cuyes. Detectando 3nicamente residuos de antibi3ticos como la Furazolidona y Furaltona durante el 2013, 2014 y 2014 (SENASA, 2016). Es en el 2017, donde se detecta la presencia enrofloxacin y su metabolito ciprofloxacina en muestras de carne de cuyes procedentes de Cajamarca, Lima y Tacna (SENASA, 2017).

El consumo de la carne de esta especie se ha elevado en los 3ltimos a3os nivel nacional y que adem3s representa una importante fuente de ingresos para los peque3os y medianos productores (3lvarez, 2014). Al no realizarse un adecuado monitoreo en la comercializaci3n de la carne de esta especie, se podr3a estar comercializando carne con residuos de antibi3ticos; sobre todo de aquellos que son usados de manera inadecuada y sin la asesor3a de un veterinario como la enrofloxacin (Revelo *et al.*, 2012).

El presente estudio busca evaluar la presencia de residuos de enrofloxacin en cuyes faenados en la provincia de Jauja de la Regi3n Jun3n del Per3, haciendo uso de las pruebas *screening* de Inhibici3n del Crecimiento Microbiano (ICM) y de la *Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay* (ELISA).

II. REVISIÓN BIBLIOGRAFICA

2.1 EL CUY

2.1.1 Generalidades

2.1.1.1 Definición

El cuy (*Cavia porcellus*) es un mamífero roedor originario de la zona andina de Bolivia, Colombia, Ecuador y Perú. Este animal posee una carne de alto valor proteico y baja cantidad de grasa estas características contribuyen en la nutrición de la población rural de escasos recursos (Chauca, 1997). También es conocido con los nombres de cobayo, curi, conejillo de indias y en países de habla inglesa como *guinea pig*.

2.1.1.2 Clasificación

Desde el punto de vista taxonómico su clasificación se menciona en el Cuadro 1. Sin embargo, en la actualidad existen recientes investigaciones relacionadas a la secuenciación del ADN (Ácido Desoxirribonucleico) de los cuyes que cuestionan esta clasificación (Shomer *et al*, 2015).

Cuadro 1. Clasificación taxonómica del cuy (*Cavia porcellus*)

PHYLUM	Chordata
SUBPHYLUM	Vertebrata
CLASE	Mammalia
SUBCLASE	Theria
INFRACLASE	Eutheria
ORDEN	Rodentia
SUBORDEN	Hystricomorpha
FAMILIA	Caviidae
GÉNERO	Cavia
ESPECIE	<i>Cavia porcellus</i> (Linnaeus, 1758)

Fuente: ITIS (2019)

2.1.2 Razas de Cuyes

2.1.2.1 Raza Perú

Raza liberada en el 2004, originaria de Cajamarca y ha demostrado poder adaptarse en ecosistemas de costa y sierra, desde el nivel del mar hasta los 3500 msnm. Es la raza más pesada, con un resaltante desarrollo muscular, precocidad y con alta conversión alimenticia. El color de su pelaje es alazán con blanco y de tipo liso (INIA, 2011). Se caracteriza por su rápido crecimiento, alcanzando hasta 1kg de peso vivo a las 8 semanas (Aranibar, 2009).

2.1.2.2 Raza Andina

Raza liberada en el 2005 que se originó a partir de la selección “cerrada” de cuyes procedentes de ecotipos cajamarquinos cuya principal característica es la prolificidad y la alta incidencia de gestación post parto. Su pelaje es completamente blanco y pegado al cuerpo. Se adapta a los ecosistemas de la costa, sierra y selva, pero tiene problemas reproductivos en climas con temperaturas superiores a 28°C dentro de los criaderos (INIA, 2005).

2.1.2.3 Raza Inti

Raza liberada en el 2014, desarrollada por investigaciones del INIA caracterizada por su doble propósito: carne y prolificidad. Su pelaje es pegado al cuerpo de color bayo con blanco combinado o fajado, con ojos negros y sin polidactilia (Chávez, 2016). Presenta la mejor adaptación a nivel de producción logrando bajos índices de mortalidad (Ataucusi, 2015).

2.1.2.4 Cuy Sintético o Interacial

Raza que combina las razas Perú, Andina e Inti. Es precoz en su desarrollo orgánico, además de alcanzar un peso y talla en corto plazo (El Comercio, 2018). Posee una recombinación genética que beneficia a los pequeños productores, debido a que no pueden tener razas en paralelo, pero si tener un animal que por su vigor híbrido va a ser más resistente (Chauca L, Comunicación personal, Lima 2019).

2.1.3 Sistemas de Crianza

2.1.3.1 Crianza Familiar o Tradicional

Este tipo de crianza es el más difundido en las zonas rurales, alimentándose a los animales con residuos de cocina y algunos pastos. Los cuyes son criados normalmente en la cocina, donde poseen una fuente de calor como el fogón el cual los protege de cambios bruscos de temperatura. Entre sus principales características está alimentación inadecuada, alta prevalencia de enfermedades, poca cantidad de crías por parto, competencia por espacio y alimento (Ataucusi, 2015).

2.1.3.2 Crianza Familiar-Comercial

Este tipo de crianza se desarrolla en instalaciones adecuadas, los cuyes son destinados básicamente para la venta, la alimentación es a base de subproductos agrícolas y pastos cultivados (Chauca, 1997). Al respecto, Sarria (2017) mencionó que los animales producidos bajo este sistema son para el autoconsumo y el excedente está destinado para la venta. Genera pequeños ingresos, involucra mayor mano de obra familiar y los insumos o alimentos provienen de campos propios y de terceros (Ataucusi, 2015).

2.1.3.3 Crianza Comercial

Es la crianza cuyo objetivo principal es producir una utilidad (Sarria, 2017). Básicamente es llevada a cabo por empresas agropecuarias donde se emplean tecnologías apropiadas y animales selectos (Chauca, 1997). Se utilizan líneas precoces, prolíficas que tienen una eficiente conversión alimenticia (Higaonna, 2004).

Este tipo de crianza implica la inversión e recursos económicos para la construcción de infraestructura adecuada, compra de reproductores, implementación de forrajes y alimento balanceado, empleados y medicamentos veterinarios; por lo que es necesario evaluar el costo de la producción para que sea una producción rentable (Ataucusi, 2015).

2.1.4 La Carne de Cuy

La composición de la carne cuy presenta ventajas nutricionales comparándola con otras especies. La Universidad Nacional Agraria La Molina (UNALM) ha realizado estudios donde indica que la carne de cuy posee altos niveles de proteínas y minerales además de bajos niveles de grasas. El Cuadro 2 se puede observar dicha comparación nutricional.

La carne de cuy se caracteriza por tener niveles bajos de grasas y por contener ácidos grasos esenciales como el Ácido graso araquidónico (AA) y el Ácido graso docosahexaenoico (DHA), las cuales son sustancias que no se encuentran en la carne de otras especies.

Estos ácidos grasos tienen importancia en el desarrollo de neuronas, membranas celulares y forman el cuerpo de los espermatozoides. Además, esta carne podría ayudar a combatir la anemia y la desnutrición debido a que cuenta con vitaminas, minerales y altos niveles de hierro (Álvarez, 2014).

El consumo de carne de cuy es adecuado a todas las edades y en diversas situaciones fisiológicas, como el embarazo o la lactancia; por lo que puede contribuir a mejorar la nutrición en el Perú (Gil, 2007). Además, la carne de cuy posee una buena palatabilidad, suavidad, digestibilidad y calidad proteica por lo que es apreciada en el mercado (Álvarez, 2014).

Cuadro 2. Aporte de proteína, grasa y calorías de diferentes especies animales

Especie	Proteína (%)	Grasa (%)	Cal/Kg
Cuy	20.3	7.8	960
Conejo	20.4	8.0	1590
Cabra	18.7	9.4	1650
Ave	18.2	10.2	1700
Vacuno	18.7	18.2	2440
Porcino	12.4	35.8	3760
Ovino	18.2	19.4	2530

Fuente: Sarria (2005)

En la actualidad la producción de carne de cuy tiene un elevado precio de mercado, por lo que su consumo se ha limitado, a pesar de esto ha logrado captar nuevos consumidores debido a sus diferentes presentaciones gastronómicas, superando así barreras culturales que disminuían su consumo (Gil, 2007).

En el Perú, los cuyes de la raza Perú y la Andina son los que tienen mayor antigüedad. Dichas razas han sido objeto de diferentes estudios para determinar su composición alimenticia como se menciona en el Cuadro 3 y en el Cuadro 4.

Cuadro 3. Composición química de la carne de cuyes de raza Perú

CLASE	Humedad %	M. S. %	Cenizas %	Proteína %	Grasa %
Parrilleros	74.17	25.83	1.25	20.02	3.30
Saca	71.55	28.45	1.25	21.24	3.57

Fuente: MINAGRI (2003)

Cuadro 4. Características de la carcasa de cuyes de raza Andina

CLASE	Humedad %	Proteína. %	Grasa %	Ceniza %
Parrillero	76	19.9	2.2	1.2
Saca	72.5	19.8	2.6	1.2

Fuente: MINAGRI (2003)

2.1.5 Crianza de Cuyes en Perú

El cuy es una especie domesticada por las culturas pre-incas y desde entonces destinado al consumo de su carne. Se han encontrado restos de cuyes en los centros arqueológicos como el Templo del Cerro Sechín en la región Ancash, por lo que se cree que su consumo se originó en el Perú. Según diferentes investigaciones la domesticación del cuy pudo haberse realizado hace 3600 años, y su consumo se extendió a diferentes culturas como los Moches, Vicus, Chimús y el imperio inca (Álvares, 2014).

Se estima que la población actual de cuyes en países andinos es de 35 millones de cabezas. El Perú y Ecuador son los países donde su crianza está difundida en la mayor parte de su territorio, mientras que en Bolivia y Colombia esta crianza se realiza solo en determinados departamentos (Álvares, 2014).

En el año 2003 el INIA y la Dirección General de Promoción Agraria (DGPA) determinaron una población de 23.2 millones de cuyes, ubicándose la mayor parte en la sierra seguida de la costa como se observa en el Cuadro 5.

La crianza del cuy genera mucho interés en el Perú, no solo debido a que es una valiosa fuente de nutrientes para el poblador, sino también porque es una fuente de ingresos económicos y posee un potencial para la exportación (Álvares, 2014).

2.1.5.1 Población y Consumo de Cuyes en Perú

En el Perú se ha establecido que existe una población estable de 22 millones de cuyes y que anualmente se consumen 66 millones de cuyes por año (MINAGRI, 2018). El IV Censo Nacional Agropecuario (IV CENAGRO) reportó que hay 12.6 millones de cuyes (INEI, 2012), dicha cifra es discordante con la población estimada, esto se debe a que la mayoría de cuyes no están concentrados en grandes empresas, sino dispersos en crianzas familiares no censadas (Sarria, 2014).

El MINAGRI ha estimado una población de 25 041 946 cabezas de cuyes, distribuidas en las tres regiones geográficas (Cuadro 5). Es importante señalar que los fenómenos migratorios

no han incluido el abandono de esta actividad, se estima que en más de 90 000 hogares urbanos se mantiene esta crianza estimándose que esta población pasa el millón de animales (INIA, 2003). Los principales departamentos productores de cuyes en el Perú son: Ancash, Apurímac, Cajamarca, Cusco, Huánuco, Junín, La Libertad y Lima. (MINAGRI, 2018).

Cuadro 5. Distribución de la población de cuyes en Perú

REGIÓN	POBLACIÓN (cabezas)	PORCENTAJE (%)
Costa	1 462 950	6.2
Sierra	23 240 846	92.35
Selva	338 150	1.45
Total	25 041 946	100

Fuente: MINAGRI (2003)

2.1.5.2 Rendimiento de Carcasa de Cuyes en Perú

Chauca (1997), mencionó que el rendimiento de la carcasa es afectado por la edad de beneficio y el grado de cruzamiento; coincidiendo con lo reportado por Higaonna (2005) quien encontró que los cuyes criollos rinden 54.4 % de carcasa, mientras que el mejorado 71.6 %. Al respecto, el INIA (2005) reportó rendimientos de 67.6% en la raza Andina; y 73% con la raza Perú (INIA, 2004). Según Zambrano (2015), el cuy vivo al beneficio debe pesar 1 kg, la carcasa debe tener un peso de 730 gramos y medir 33 centímetros de largo.

2.1.5.3 Importancia de la Crianza de Cuyes en Perú

Durante mucho tiempo la producción de cuyes en el Perú ha sido esencialmente de tipo rural y familiar (autoconsumo), ubicándose por lo general en la región de la sierra. No obstante, esta pequeña producción ha contribuido de forma significativa en la generación de proteína para consumo humano.

Debido a la rusticidad de sus exigencias alimenticias, la crianza del cuy representa una especie de fácil manejo y de poca inversión; Asimismo, el corto ciclo de vida que tiene comparado con otras especies de abasto, hace que el dinero invertido en su crianza sea recuperado rápidamente (Bustamante, 2009).

El cuy al igual que otras especies constituye la “moneda del campesino”; es decir el campesino invierte pocos recursos en la producción y cuando el campesino necesita dinero para adquirir otros productos para su hogar, chacra o para sus demás animales vende el cuy. Asimismo, es destacable el valor que tiene esta especie como un producto que puede ser utilizado para hacer “trueque” entre las personas que trabajan en el campo (Bustamente, 2009).

2.1.5.4 Situación Actual de la Crianza de Cuyes en Perú

Actualmente en nuestro país el más alto consumo de carne de cuy se da en la Sierra. Su difusión se extendió a la costa y selva, debido a la migración de los pobladores andinos quienes han llevado consigo sus costumbres y tradiciones. Además, en estos años se ha promocionado e impulsado el consumo de cuyes en ciudades de la costa debido a los atributos saludables de su carne, así como su exportación como carcasas empacadas al vacío desde el año 2000 destinadas a Estados Unidos y Japón (MINAGRI, 2018).

Ordoñez (2003) señala que en Lima Metropolitana existe una demanda insatisfecha de carne cuy, la cual se observa en el Cuadro 6. Donde sobre una base de 1 408 248 hogares, indican un mercado potencial de 73.3 % y solo un 3.7% de mercado penetrado. José Sarria Bardales, jefe de la granja de animales menores de la UNALM, indica que en ciudades grandes como Lima el 95% de la población está desabastecida de carne de cuy (Álvarez, 2014).

Cuadro 6. Oferta y demanda de la carne de cuy en Lima Metropolitana

OFERTA/DEMANDA	MERCADO POTENCIAL Tm (%)	MERCADO DISPONIBLE Tm (%)	MERCADO PENETRADO Tm (%)
Oferta Anual	140 (2.4)	140 (5.7)	140 (64.2)
Demanda	5 956 (100)	2 457 (100)	218 (100)
Demanda Insatisfecha Anual	5 816 (97.6)	2 317 (94.3)	78 (35.8)

Fuente: Ordoñez (2003)

2.2 ENFERMEDADES INFECCIOSAS EN CUYES

Los cuyes son susceptibles a padecer enfermedades originadas por bacterias, virus y parásitos. Los cambios bruscos en el medio ambiente predisponen se desarrollen enfermedades, considerando variaciones en: temperatura, humedad, exposición a corrientes de aire, densidad de animales por m², limpieza de la cama, alimentación, entre otras (Chauca, 1977).

El cuy como cualquier especie es susceptible a sufrir enfermedades infecciosas, pudiendo ser ellas de diversa naturaleza. El riesgo de enfermedad es alto, pero es factible su prevención si se aplica una adecuada tecnología de explotación. La enfermedad, de cualquier etiología, deprime la producción del criadero, traduciéndose en pérdidas económicas para el productor de cuyes (Chauca, 1977).

2.2.1. Neumonía de Origen Bacteriano

Esta enfermedad puede ser causada por números agentes bacteriales y virales. El más común de estos es *Bordetella bronchiseptica*, pero otros incluyen *Streptococcus zooepidemicus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomona aeruginosa* y *Pasteurella spp* (Richardson, 2000).

Los signos de la neumonía son similares sin importar el agente causal e incluyen disnea, estertores, estornudos acompañados de descarga nasal y tos. Los cuyes afectados adoptan una apariencia retraída, se tornan deprimidos y anoréxicos, y si no son tratados mueren. En algunos casos la infección progresa hacia el oído medio e interno causando torticollis. Incluso con tratamiento el desenlace puede ser fatal. *Bordetella* y *Streptococcus pneumoniae* también pueden causar infecciones uterinas y abortos, ya sea como una entidad separada o como parte de una infección más generalizada (Richardson, 2000).

A la necropsia, se puede observar en infecciones con *Bordetella* endurecimiento de algún lóbulo pulmonar, acompañado por signos de una bronquitis purulenta, supuración, exudación y hemorragia. Las infecciones por *Streptococcus* producen lesiones fibrinopurulentas y seropurulentas de la cavidad pleural, pulmones, pericardio y ocasionalmente peritoneo. En casos

de muerte repentina de hembras preñadas, se puede observar abscesos en el canal uterino (Richardson, 2000).

Los animales afectados pueden ser tratados con antibióticos como las fluoroquinolonas o trimetropim+sulfonamidas (Shomer *et al*, 2015). Sin embargo, los antibióticos no eliminan el estado de portador asintomático. En el caso de *Streptococcus zooepidemicus* es recomendado el uso de cefalosporinas. Si los pulmones están muy congestionados durante el tratamiento se puede aplicar un diurético (furosemida 0.1ml/Kg vía intramuscular) (Richardson, 2000). Otros antibióticos que pueden ser utilizados son: tetraciclina a una dosis de 3-5gr/L de agua o 10mg/500g de peso durante 4-8 días, o cloranfenicol a una dosis de 25mg/Kg de peso (Chauca, 1997).

2.2.2 Micoplasmosis

Mycoplasma caviae coloniza la nasofaringe y la vagina. No causa enfermedad clínica por sí sola (Richardson, 2000). Micoplasmas (*Mycoplasma cavia*, *Mycoplasma pulmonis*, y otros) y acoleplasmas pueden presentarse como infecciones latentes en el tracto reproductivo, cerebro y nasofaringe de cuyes (Shomer *et al*, 2015).

2.2.3 Salmonelosis

El agente causal es usualmente *Salmonella tiphymurium* o *Salmonella enteritidis*. La enfermedad generalmente ingresa en los cuyes vía ratones y ratas que pueden contaminar la comida y el heno. Los animales presentan enteritis aguda que puede llegar a ser hemorrágica y producir muerte súbita (debido a septicemias); además en hembras preñadas puede producir aborto y en casos crónicos pérdida de peso y pobre condición corporal. Fuera de que se propaga rápidamente (Richardson, 2000).

A la necropsia se observa incremento del tamaño del bazo pudiendo presentar focos localizados de necrosis, el hígado puede estar aumentado de tamaño. Además, se puede observar hiperemia intestinal la cual va acompañada por un aumento del tamaño de los linfonódulos mesentéricos (Huamán, 2019). En casos hiperagudos el incremento de tamaño del bazo puede ser

el único signo observado. En animales portadores no se observa ningún signo clínico o lesión a la necropsia (Richardson, 2000).

Los animales afectados deben ser eliminados, siendo preferible quemar sus cuerpos debido a que la bacteria *Salmonella spp.* es zoonótica. Los cuyes saludables deben ser separados y alojados en otro lugar con el fin de evitar un nuevo brote. Los corrales, utensilios de alimentación y bebida deben ser desinfectados y cualquier material que se esté utilizando como la cama debe ser quemada (Richardson, 2000). Los casos crónicos y los animales que se recuperan pueden convertirse en portadores sanos de *Salmonella spp* por lo que deberían ser eliminados para prevenir brote (Shomer *et al*, 2015).

El uso de antibióticos para tratar esta infección puede ocasionar desarrollo de resistencias bacterianas frente a antibióticos comúnmente utilizados, por lo que su uso debería ser solo en infecciones diagnosticadas (Mattos *et al*, 2007). Es posible utilizar enrofloxacin al 10% a una dosis de 0.4 ml/oral/día por 7 días, o sulfadimidina (10%)-trimetropim (2%) a una dosis de 0.4 ml/oral/día por 7 días (Huamán, 2019).

2.2.4 Colibacilosis

Producida por la bacteria *Escherichia coli*, la cual forma parte de la microbiota normal de los mamíferos. Se transmite vía fecal-oral, y los signos comúnmente observados son la anorexia y diarreas líquidas a pastosas.

Es una de las enfermedades de mayor incidencia, generalmente debido a la ausencia de bioseguridad en la granja y a determinadas condiciones ambientales que elevan su proliferación, la disminución de la inmunidad del cuy o el desbalance de su flora bacteriana. Se determina por los antecedentes, el cuadro clínico y la identificación microbiológica del agente patógeno en órganos como el hígado y bazo.

2.2.5 Enfermedad de Tyzzer

Producida por la bacteria *Clostridium piliforme*, es un bacilo curvo gramnegativo, anaerobio obligado y con la capacidad de producir esporas. Esta enfermedad ocasionalmente reportada en cuyes, causa emaciación, letargo, diarrea y muerte. En cuyes destetados se puede observar organismo causa una ileitis necrotizante, tiflitis, hepatitis necrotizante. Las lesiones encontradas en la necropsia incluyen necrosis multifocal e inflamación del ileon, ciego y colon. La prevención incluye evitar el estrés mantener un buen saneamiento. El diagnóstico es a través de la identificación de bacterias filamentosas características en una sección de eritrocitos teñidas con Giemsa o Warthin. Los casos espontáneos informados han identificado una espiroqueta no clasificada que se produce junto con el organismo y las lesiones de Tyzzer (Harkness *et al.*, 2010).

2.2.6 Linfadenitis Cervical

Es causada por la bacteria *Streptococcus equi* subespecie *zooepidemicus*, es una bacteria β -hemolítica, grampositiva, que posee una capsula antifagocítica (antígeno tipo M) y produce exotoxinas. La subespecie *zooepidemicus* sobrevive más tiempo fuera del huésped que el patógeno obligado *S. equi* (Shomer *et al.*, 2015). Otras bacterias que son frecuentemente aisladas son *Streptococcus moliniformis*, *Fusiformis* y *Pasteurella spp.* (Richardson, 2000).

A menudo se presenta como grandes protuberancias unilaterales o abscesos en la región ventral del cuello. Estas protuberancias ubicadas en los linfonódulos cervicales son usualmente causadas por una infección con *Streptococcus zooepidemicus*, a pesar de que otras bacterias pueden causar la misma enfermedad. En algunos casos la muerte puede ocurrir como consecuencia de una septicemia. El estrés incrementa la susceptibilidad de los cuyes a la infección (Richardson, 2000).

El hallazgo más común a la necropsia es la presencia de linfonódulos cervicales con abscesos, aunque el propio ganglio generalmente se destruye. Los abscesos pueden tener un diámetro de varios centímetros y contener pus amarillento, blanco amarillento o rojo grisáceo. Otras condiciones que pueden ser causadas por *S. equi* subsp. *zooepidemicus* incluye neumonía, linfadenitis generalizada, septicemia, hepatitis focal, otitis media, pleuritis, pericarditis, miocarditis, nefritis, mastitis, metritis, artritis con necrosis y hemorragia (Shomer *et al.*, 2015).

Huamán (2019), menciona que no existe un tratamiento para esta enfermedad y que el uso de antibióticos no da resultados debido a efectos secundarios de muchos de estos. Además, el uso de antibióticos en cuyes que presentan linfadenitis puede convertirlos en portadores y debido a esto es común la reparación de lesiones (Richardson, 2000).

2.3 LOS ANTIBIÓTICOS

Los antibióticos son definidos como sustancias que son capaces de matar o inhibir el crecimiento de varios microorganismos. Ellos son producidos naturalmente por organismos vivos o sintetizados en condiciones de laboratorio. Los promotores de crecimiento fueron descubiertos en la década de 1940, cuando se observó que los animales alimentados con micelos secos de *Streptomyces aureofaciens* conteniendo residuos de clortetraciclina mejoraba su crecimiento (Castanon, 2007).

2.3.1 Clasificación

2.3.1.1 Según su efecto:

a. Bacteriostáticos

Son antibióticos los cuales inhiben por un tiempo determinado el crecimiento bacteriano. Su mecanismo de acción se basa principalmente en la inhibición de la síntesis proteica, a excepción de los aminoglucósidos. (Calvo y Martínez, 2009).

b. Bactericidas

Son antibióticos que ocasionan la muerte bacteriana. Estos actúan mediante la inhibición de la síntesis de la pared bacteriana, alteración de la membrana citoplasmática o interfiriendo con aspectos del metabolismo de ADN. Un antibiótico puede llegar a tener efecto bacteriostático y bactericida, lo cual va a depender de la concentración que alcance en la diana o de la afinidad que posea por una bacteria determinada (Calvo y Martínez, 2009).

2.3.1.2 Según su mecanismo de acción

a. Inhibición de la síntesis de la pared celular

Las células bacterianas están envueltas por una capa rígida de peptidoglucano (PG), la cual protege a la célula de la presión osmótica existente en el entorno y de las condiciones adversas del entorno. Estas bacterias poseen *Penicillin Binding Proteins* (PBPs) llamadas transglicosidasas y transpeptidasas, las cuales añaden polipéptidos disacáridos para extender las hebras de glicano de la molécula de PG existente y también entrelazar hebras de unidades de peptidoglucano inmaduras (Park y Uehara, 2008).

La mayoría de antibióticos perteneciente a la clase glucopeptídica de antibióticos (por ejemplo: vancomicina) son capaces de inhibir el crecimiento bacteriano mediante la inhibición de la síntesis de PG. Ellos inhiben la síntesis de PG uniéndose ellos mismos a unidades de PG, así como también bloqueando la actividad de la transglicosilasa y la transpeptidasa (Kahne *et al.*, 2005).

b. Ruptura de la estructura o función de la membrana celular

Los antibióticos que dañan la membrana celular de las bacterias son específicos para cada grupo bacteriano, basándose en las diferencias existentes entre los tipos de lípidos que integran su membrana celular (Etebu y Ariekpar, 2016). Por ejemplo, Daptomicina despolariza la membrana dependiente de calcio, y eso lleva al cese de síntesis macromolecular y disrupción de la membrana celular en la bacteria (Albom *et al.*, 1991). Las polimixinas causan desintegración de la membrana celular bacteriana mediante la unión efectiva a la porción lipídica de los lipopolisacáridos en la membrana bacteriana (Falagas *et al.*, 2010).

c. Inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos

Los antibióticos interfieren con la síntesis de ácidos nucleicos bloqueando la replicación o deteniendo la transcripción. La replicación de ADN involucra la relajación de la estructura de doble hélice, un proceso facilitado por la enzima helicasa. El grupo antibiótico de las quinolonas, por ejemplo, interfiere con la funcionalidad de la enzima helicasa por lo tanto interrumpe la enzima de jugar su función de desenrollar el ADN. Esta acción antibiótica de las quinolonas al

final trunca el proceso de replicación y reparación del ADN entre las bacterias susceptibles (Chen *et al.*, 1996).

d. Inhibición de la síntesis de proteínas

Las proteínas son importantes para el metabolismo y todos los procesos vitales de todos los organismos vivos, lo que interrumpa el proceso de su síntesis en una célula bacteriana finalmente incapacitaría la célula, inhibiendo su crecimiento o incluso matarla. Los antibióticos que inhiben la síntesis proteica son la más amplia clase de antibióticos y pueden ser divididos en dos subclases: los inhibidores 50S y los inhibidores 30S (Etebu y Ariekpar, 2016).

Los antibióticos tales como eritromicina, clindamicina, lincomicina, cloranfenicol, linezolid, etc. han sido mostrados entre los inhibidores del ribosoma 50S (Douthwaite, 1992). Mientras que antibióticos como las tetraciclinas, la estreptomicina, espectinomicina, etc. funcionan inhibiendo el ribosoma 30S (Hong *et al.*, 2014).

e. Bloqueo de vías metabólicas claves

Se ha demostrado que antibióticos como las sulfonamidas y la trimetopima imitan un sustrato necesario para el metabolismo bacteriano. Este proceso ocasiona que las enzimas bacterianas se adhieran al antibiótico en lugar de al sustrato normal. Por ejemplo, las sulfonamidas actúan como tetrahidrofolato, el cual es necesario para la síntesis de ácido fólico en bacterias. El ácido fólico es vital para el metabolismo de ácidos nucleicos y aminoácidos, por esta razón las sulfonamidas interrumpen la producción de ácidos nucleicos imitando los sustratos requeridos para la síntesis de ácido fólico (Talaro y Chess, 2008).

2.3.2 Uso de Antibióticos en Animales de Consumo

2.3.2.1 Antibióticos como Terapéuticos

El uso de antibióticos con fines terapéuticos posee tres patrones principales: la profilaxis, la metafilaxis y tratamiento de enfermedades agudas. La profilaxis se dirige a los animales sanos expuestos ante la aparición de una enfermedad de riesgo. La metafilaxis es el tratamiento masivo de las poblaciones animales que actualmente padecen enfermedades antes del inicio de la

enfermedad flagrante. Finalmente, el tratamiento de enfermedades agudas está dirigido a animales que tienen signos evidentes de padecer una enfermedad (Peng *et al.*, 2014).

2.3.2.2 Antibióticos como Promotores de Crecimiento

Los promotores de crecimiento son productos que ayudan a crecer a un animal más rápido por la misma cantidad de alimento consumido en un periodo de tiempo determinado. Investigaciones han demostrado que la adición de antibióticos a la alimentación a bajas concentraciones (2.5 – 50 mg/kg) resulta en una tasa de crecimiento acelerado y en una mayor tasa de conversión alimenticia de animales como ganado bovino, porcino, ovino y aves de corral (Amy *et al.*, 2007).

Los mecanismos por los cuales los antibióticos promueven el crecimiento son todavía especulativos. Los antibióticos pueden ayudar a concentrar nutrientes al reducir la cantidad de bacterias intestinales que desvían la nutrición del animal. Además, los antibióticos podrían inhibir la liberación de toxinas en el intestino por las bacterias intestinales. Los antibióticos también podrían ayudar a aumentar la disponibilidad y absorción de nutrientes y energía al mantener la composición de la microflora intestinal, reduciendo así la barrera del intestino delgado y al mismo tiempo ayudando a la digestión de dietas altas en energía basadas en granos (Peng *et al.*, 2014).

2.4 ANTIBIÓTICOS Y CUYES

Se debe tener cuidado en la aplicación de los antibióticos, esto debido a que existen especies muy sensibles a los efectos tóxicos como el cuy. La toxicidad se produce porque se destruyen la flora microbiológica natural que permite el equilibrio con bacterias como *Clostridia spp.* y *Clostridium difficile*, al ser destruida la flora microbiológica se produce un incremento de estas bacterias; así como de otras especies de gramnegativos. El crecimiento excesivo causa enterotoxemia, produciendo diarrea y muerte del cuy entre 3 y 7 días después de la administración del antibiótico.

Los antibióticos de bajo espectro son más tóxicos, especialmente si la actividad es contra organismos grampositivos. Se conoce la actividad de ciertos antibióticos en cuyes como: Ampicilina, Bacitracina, Eritromicina, Lincomicina, Penicilina, Estreptomicina, Tilosina y Tetraciclinas.

Cuando se usan preparados orales es mayor el riesgo de que se produzca enterotoxemia, debido a que estos tienen efecto directo sobre la flora bacteriana del intestino. Cuando los antibióticos se administran parenteralmente se observa una baja incidencia de efectos secundarios. Es necesario tener cuidado con la aplicación tópica, ya que pueden llegar a producir enterotoxemia si es lamido por un cuy (Richardson, 2000).

2.4.1 Vías de Administración de Tratamientos en Cuyes

2.4.1.1 Inyección Subcutánea

Se administra debajo de la piel del cuello para pequeños volúmenes (hasta 3 ml) y para grandes volúmenes se aplica en la piel que recubre el tórax (hasta 10 ml) (Richardson, 2000).

2.4.1.2 Inyección Intramuscular

Puede ser administrada dentro del músculo cuádriceps, el volumen máximo que se puede administrar en un lugar es de 0.3 ml. Si el tratamiento es por varios días se alternan las patas traseras (Richardson, 2000).

2.4.1.3 Inyección Intraperitoneal

La aguja es insertada a la derecha de la línea media del pubis, y dirigido hacia adelante en un ángulo de 45°, puede administrarse hasta 15 ml (Richardson, 2000).

2.4.1.4 Inyección Intravenosa

Las venas de los cuyes son muy pequeñas y la dosificación por esta ruta es difícil, sin embargo, pueden utilizarse las venas del oído y la braquiocefálica (Richardson, 2000).

2.4.1.5 Dosificación Oral

Esta es la ruta más comúnmente usada para la administración de medicamentos en los tratamientos, debido a que es la más práctica. Sin embargo, está asociada a la toxicidad de los

antibióticos, debido al efecto directo e indeseable sobre la flora intestinal natural. Por ello, solo debe usarse esta vía cuando sea necesario (Richardson, 2000).

La combinación de los antibióticos con el agua de bebida no es recomendada, debido a que la ingesta de agua de un cuy enfermo puede estar marcadamente reducida, mientras que los individuos sanos ubicados en el mismo corral pueden tomar grandes cantidades de agua y con ello del antibiótico. La excepción es si el lote está siendo tratado (Richardson, 2000).

2.4.1.6 Sonda Gástrica

Para este método es recomendable usar un tubo flexible de plástico o goma con un diámetro de 1.5-6 mm. La desventaja es que el cuy necesita ser anestesiado no siendo recomendable para pacientes convalecientes o débiles (Richardson, 2000).

2.4.2 Antibióticos Utilizados en Tratamientos de Cuyes

2.4.2.1 Enrofloxacin

Es un antibiótico bactericida de amplio espectro, por lo que es de elección en muchas infecciones. La dosis es 5-10 mg/Kg/día. Sin embargo, se puede usar una dosis de 0.3 ml/Kg/día de enrofloxacin al 2.5% por vía subcutánea. La solución oral al 2.5% puede ser diluida con agua en relación de 1:1, administrándose la mezcla a una dosis de 0.4 ml dos veces al día por animal adulto (Richardson, 2000).

2.4.2.2 Cefalexina

Antibiótico betalactámico cuyo protocolo de tratamiento es de 50 mg/Kg/día vía intramuscular. Esta dosis debería administrarse por 14 días cuando se está administrando tratamiento contra *Streptococcus zooepidemicus* (Richardson, 2000).

2.4.2.3 Cloranfenicol

Su uso está indicado para mascotas. Se utiliza en casos donde está involucrado el sistema nervioso central debido a que fácilmente atraviesa la barrera hematoencefálica. El esquema de tratamiento es una dosis de 20 mg/Kg/día vía intramuscular (Richardson, 2000). Posee reacciones tóxicas a concentraciones bajas en humanos por lo que su uso es limitado. Por lo que este antibiótico

se encuentra prohibido tanto para importación y comercialización en nuestro país para animales destinados al consumo humano (SENASA, 2013).

2.4.2.4 Metronidazol

Su esquema de tratamiento es de 20 mg/Kg/día. Puede administrarse de manera oral combinándolo con alimento o agua, o sino también inyectándose subcutáneamente. La mayor desventaja es la gran cantidad de medicamento que debe ser inyectado, pero la dosis puede ser fragmentada y administrada en dos diferentes sitios, lo que ocasionará una tasa de absorción más rápida (Richardson, 2000).

2.4.2.5 Neomicina

Su esquema de tratamiento es de 5 mg/Kg dos veces por día, generalmente existen presentaciones en gotas para administrarse vía oral. La neomicina es pobremente absorbida por el tracto digestivo, y si es usada para tratar infecciones en otras partes del cuerpo puede fallar al no llegar en niveles terapéuticos a los sitios de acción requeridos (Richardson, 2000).

2.4.2.6 Nitrofurantoina

Es un medicamento humano que puede ser usado en casos de cistitis. La dosis es de 50 mg/Kg/día durante 3 días (Richardson, 2000).

2.4.2.7 Sulfadimidina

Su esquema de tratamiento consiste en una dosis de 0.5 mg/Kg de sulfamidina sódica tres veces por día. Los tratamientos realizados con este antibiótico no deben durar más de 5 días (Richardson, 2000).

2.4.2.8 Tetraciclinas

Estos medicamentos han reportado toxicidad en cuyes, pero a pesar de eso en la práctica general presentan pocos efectos secundarios. Por ello, se recomienda utilizarlo con mucho cuidado y junto con un probiótico. Se recomienda una dosis de 50 mg/Kg/día dividida en tres dosis, aunque alternativamente se puede administrar 5 mg/Kg dos veces por día vía intramuscular.

La administración por vía oral únicamente debe darse mediante gotas y nunca en agua de bebida debido al riesgo de generar toxicidad (Richardson, 2000).

2.5 LA ENROFLOXACINA

La enrofloxacin o 1-Ciclopropil-7-(4-etil-1-piperazinil)-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-ácido quinolinecarboxílico, es un medicamento antibacteriano que pertenece a la subfamilia de las fluoroquinolonas la que está dentro de la familia de las quinolonas. La gran evolución en la familia de las quinolonas es la adición de un átomo de fluor en la 6^{ta} posición, lo cual mejora el espectro antibacterial de las quinolonas y crea a la subfamilia de las fluoroquinolonas. Las quinolonas actúan sobre la topoisomerasa bacteriana. Los informes de autorización de comercialización reportan un gran espectro para enrofloxacin, la cual es eficiente en la mayoría de bacterias gramnegativas y grampositivas pero no es efectiva contra bacterias anaerobias (Trouchon y Lefebvre, 2016).

2.5.1 Mecanismo de acción

En bacterias gramnegativas, las quinolonas ingresan utilizando los canales de porinas, y posteriormente penetran el peptidoglucano por difusión simple y la membrana del citoplasma. El tipo de entrada es pasiva, por lo que no hay gasto de energía ni saturación. En bacterias grampositivas, que no poseen porinas ni polisacáridos, el ingreso de quinolonas se da por difusión simple (Botana, 2016).

Posteriormente una vez dentro de la bacteria, el principal objetivo de las quinolonas es la inhibición de las dos topoisomerasas importantes de las bacterias ADN-Topoisomerasa II (Girasa) y la ADN-Topoisomerasa IV (Topo IV) (Levine *et al.*, 1998).

Las quinolonas se unen a la subunidad A del ADN girasa, mediante un residuo de tirosina, e impiden el cierre de los cortes realizados en el ADN; produciéndose un bloqueo del movimiento de la horquilla de replicación, una inhibición de la síntesis de ADN rápida y reversible, además de detenerse el crecimiento (acción bacteriostática) y rotura de la doble hélice de ADN. La muerte bacteriana (acción bactericida) es de forma rápida causada por la síntesis de exonucleasas. En general, se acepta que las quinolonas ejercen su actividad a través de la Girasa en las bacterias gramnegativas, mientras que en las grampositivas su primera diana es la Topo IV (Botana, 2016).

2.5.2 Farmacocinética

Las fluoroquinolonas, debido a su liposolubilidad, se absorben bien por todas las vías. La absorción desde el tracto digestivo es rápida y completa en monogástricos (80-100%) excepto la norfloxacin (40%) y la ciprofloxacina (50-70%); sin embargo en équidos y otras especies los valores de biodisponibilidad son más reducidos, pudiendo variar desde 30% a 90%. La administración oral en rumiantes se asocia a una inactivación del fármaco a nivel ruminal, por lo que la biodisponibilidad es aproximadamente del 10%. El contenido gástrico retrasa, pero no disminuye la absorción, pero sí la presencia de iones divalentes (Ca^{2+} y Mg^{2+}). La absorción parenteral es excelente, alcanzando rápidamente concentraciones efectivas (Botana, 2016).

El 50% de la concentración máxima se logra 15 minutos después de suministrar la droga y los niveles máximos se alcanzan después de 1 hora de administración. La administración oral en rumiantes se asocia a una inactivación del fármaco a nivel ruminal (Plumb, 2010).

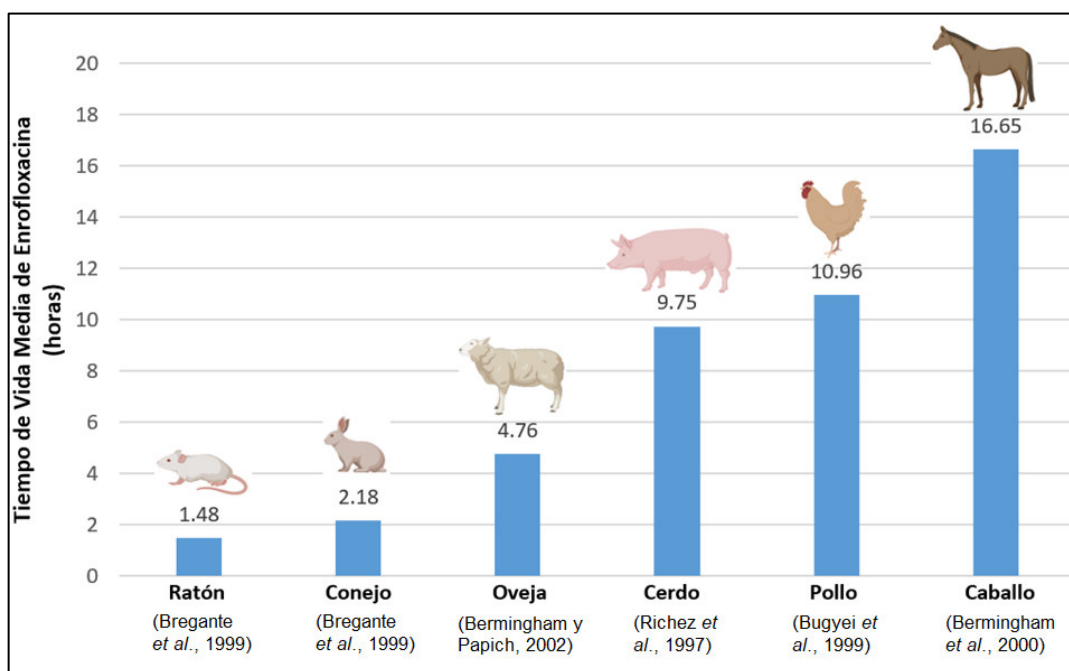
El volumen de distribución en caninos es aproximadamente 3-4 L/Kg, mientras que en bovinos es de 1.5 L/kg y en ovejas 0.4 L/kg. En perros, sólo alrededor del 27% está unido a proteínas plasmáticas (Plumb, 2010). Debido a la facilidad de distribución que poseen las fluoroquinolonas estas pueden pasar a través del líquido extracelular y llegar fácilmente al líquido transcelular, incluyendo leche, sinovia, líquido prostático, semen, fluidos uterinos y líquido cefalorraquídeo, alcanzando altas concentraciones a nivel intracelular. A nivel de leucocitos se acumulan muy bien, siendo los niveles de 7-14 veces superior a los plasmáticos (Botana, 2016). El tiempo de vida media de la enrofloxacin en suero varía mucho en diferentes especies tal como se observa en la Figura 1.

La enrofloxacin se metaboliza en varios metabolitos, la mayoría de los cuales son menos activos que el compuesto original. Aproximadamente el 10-40% de enrofloxacin se metaboliza a ciprofloxacina en la mayoría de especies, incluyendo personas, perros, gatos, caballos adultos, bovinos y serpientes. Los potrillos, cerdos y algunos lagartos son deficientes en la conversión de enrofloxacin a ciprofloxacina. Estos metabolitos son eliminados tanto por orina como por las heces (Plumb, 2010).

La eliminación se produce por vía biliar y renal, en forma activa. Esto es debido a que en orina, las fluoroquinolonas alcanzan concentraciones 100 veces más que las obtenidas a nivel plasmático y permanecen más de 24 horas, y en bilis se concentran de 2-10 veces, debido al ciclo enterohepático (Botana, 2016). Aproximadamente, del 15 al 50% del fármaco es excretado por la

orina sin cambios. La vida media de eliminación varía de acuerdo a la especie: 4-5 horas en perros, 6 horas en gatos, 1.5-4.5 horas en ovejas, 5-6 horas en caballos, 18 horas en tortugas y 55 horas en cocodrilos (Plumb, 2010).

Figura 1. Tiempo de Vida Media de enrofloxacin en diferentes especies animales.



2.5.3 Toxicidad

En general, las fluoroquinolonas son toleradas y tienen pocos efectos adversos comparado con sus beneficios. Dentro de los efectos tenemos los desórdenes digestivos como nauseas, incomodidad abdominal, vómitos y diarrea; además de producirse una reacción inflamatoria en el lugar de la inyección, esto sucede particularmente en cerdos (Aral *et al.*, 2008).

Dentro de los efectos adversos de la enrofloxacin el más conocido es el que se produce a nivel de las articulaciones en animales jóvenes que desencadena artropatías, degeneración del cartílago articular, tendinitis y otras lesiones que afectan los tendones (Lim *et al.*, 2008). Hayem *et al.* (1994) realizaron estudios en conejos, con el fin de conocer las artropatías, ellos indican que las quinolonas estimulan el estallido de la respiración celular en condrocitos inmaduros, produciendo compuestos altamente tóxicos derivados del oxígeno que afectan el cartílago. Lim *et al.* (2008) realizaron un estudio con el fin de evaluar el comportamiento de la enrofloxacin en

los condrocitos del tendón de Aquiles de perros, ellos sugieren que se produce inhibición de la proliferación celular, se induce a la apoptosis y fragmentación del ADN. Todo esto daña el cartílago. Maślanka *et al.* (2009), realizaron un estudio en pollos jóvenes con el objetivo de determinar los efectos condrotoxicos, indicándose que dosis muy altas de enrofloxacin producen efectos tóxicos en el cartílago de pollos en crecimiento y que dicha toxicidad es dependiente de la dosis y del tiempo. Por lo que se sugiere que la artropatía producida por enrofloxacin se presenta menos en aves que en mamíferos.

En gatos, se ha informado la presentación de toxicidad ocular en ciertos casos; este cuadro se caracteriza por midriasis, degeneración de la retina y ceguera. En general, estos efectos se observaron a dosis altas (>15 mg/kg) por lo que fue necesario disminuir la dosis recomendada en gatos a un máximo de 5 mg/kg/día. Otros efectos adversos poco frecuentes en felinos pueden incluir vómitos, anorexia, elevación de las enzimas hepáticas, diarrea, ataxia, convulsiones, letargia, vocalización y agresión (Plumb, 2010).

En perros se ha informado de manera poco frecuente la elevación de enzimas hepáticas, ataxia, convulsiones, depresión letargia y nerviosismo. Además, de reacciones de hipersensibilidad o formación de cristales a nivel de riñón (Botana, 2016). En dosis ligeramente elevadas en perros, a nivel del sistema nervioso central se observó letargo, anorexia e hipersalivación (Westropp *et al.*, 2012).

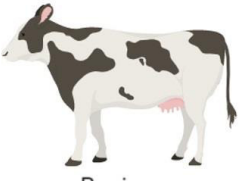

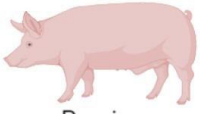


2.5.4 Tiempo de Espera de Enrofloxacin

La AEMPS ha determinado un tiempo de espera de 2 y 5 días para conejos y pollos, respectivamente (AEMPS, 2015). Mientras que la Food and Drugs Administration (FDA) de Estados Unidos determinó que el tiempo de espera adecuado para cerdos y bovinos es de 5 y 28 días, respectivamente (FDA, 2019) (ver Figura 2).

2.5.5 Límites Máximos de Residuos de Enrofloxacin

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) estableció los LMRs para enrofloxacin y su metabolito ciprofloxacina en tejidos de músculo, grasa, hígado y riñón en diferentes especies animales destinadas al consumo humano a diferentes concentraciones, las cuales se indican en el Cuadro 7 (EMA, 2002).

Cuadro 7. Límites Máximos de Residuos de enrofloxacin en tejidos de diferentes especies animales destinadas al consumo humano.

ESPECIE TEJIDO	 Bovino	 Ovino	 Porcino	 Pollos	 Conejos
Músculo	100 µg/kg	100 µg/kg	100 µg/kg	100 µg/kg	100 µg/kg
Grasa	100 µg/kg	100 µg/kg	100 µg/kg	100 µg/kg	100 µg/kg
Hígado	300 µg/kg	300 µg/kg	200 µg/kg	200 µg/kg	200 µg/kg
Riñón	200 µg/kg	200 µg/kg	300 µg/kg	300 µg/kg	300 µg/kg

Fuente: EMA (2002)

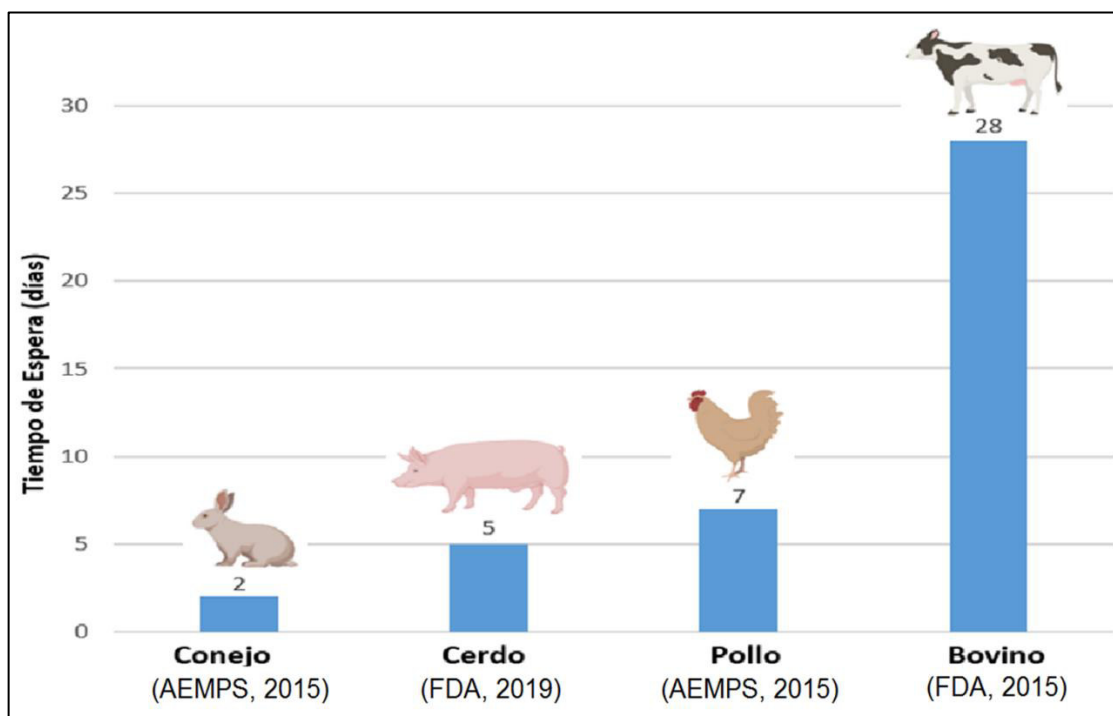
2.5.6 Residuos y Toxicidad para Consumidores

En muchos animales, el uso de enrofloxacin lleva a su desetilación (pérdida del anillo de etilo) produciéndose su metabolito primario que es la ciprofloxacina y ambos, ciprofloxacina y enrofloxacin, podrían encontrarse como residuos en los tejidos del animal (Yan *et al.*, 2008).

El consumo de carne que contiene estos residuos representa una amenaza a la salud humana porque puede resultar en la ruptura de la barrera de colonización, desarrollando cepas bacterianas resistentes al medicamento e incluso alergias (Ahn *et al.*, 2012). Por ello, las autoridades han determinado la Ingesta Diaria Admisible (IDA) de residuos de antibióticos veterinarios para humanos. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha establecido el valor de la IDA para la enrofloxacin en 6.2 µg/kg correspondiente a la IDA microbiológica porque esta es menor que la IDA toxicológica de 12 µg/kg, la cual fue calculada aplicando un factor de seguridad de 100 para el Nivel sin Efecto Observable (NOEL) de 1.2 mg/kg por día (EMA, 1998).

Para proteger la salud del consumidor, muchos países han definido Límites Máximos Residuales (LMR) de enrofloxacin y ciprofloxacina en productos derivados de animales (Yu *et al.*, 2014). En la Unión Europea (UE), de LMRs de enrofloxacin y ciprofloxacina en tejido muscular y leche en especies es de 100 µg/L pero como no hay un LMR para enrofloxacin en huevos, la enrofloxacin está prohibida en animales que producen huevos para el consumo humano. (EMA, 2002).

Figura 2. Tiempo de Espera de enrofloxacin en diferentes especies animales.



2.6 LOS RESIDUOS DE ANTIBIÓTICOS

Son las sustancias que permanecen en los alimentos destinados al consumo como consecuencia de un tratamiento en un organismo, que incluyen el principio activo original y/o los metabolitos que resultan de su biotransformación (Pérez, 2005). Los residuos pueden tener efectos nulos, si sus concentraciones son ínfimas y son consumidos de forma ocasional, hasta poder ocasionar consecuencias graves, si se ingieren diariamente y se acumulan en nuestros tejidos (Montalvo *et al*, 2004).

2.6.1 Efectos sobre la Salud Pública

2.6.1.1 Reacciones Alérgicas

Los problemas alérgicos afectan a una población sensibilizada. En general las bajas concentraciones de antibióticos alergénicos no alcanzan para sensibilizar pacientes (aunque puede haber excepciones) pero sí para generar reacciones que no son graves, aunque eventualmente pueden llegar a serlo. Grupos como betalactámicos y sulfamidas pueden desencadenar reacciones alérgicas, siendo el componente inmunológico individual el que determina el tipo de reacción (FAO, 2004).

2.6.1.2 Reacciones Tóxicas

Los problemas tóxicos, son bastante difíciles de probar dadas las bajas concentraciones residuales de estos medicamentos. Los aminoglucósidos son fármacos que producen ototoxicidad y nefrotoxicidad. Sin embargo, a concentraciones residuales no existen riesgos tóxicos. Un medicamento que sí es capaz de ocasionar problemas tóxicos a dosis muy bajas es el cloranfenicol, el cual puede ocasionar una mielodepresión y una anemia aplásica (FAO, 2004).

2.6.1.3 Resistencias Bacterianas

Se ha asociado la presencia de residuos de antibióticos al desarrollo de bacterias resistentes a dichos antibióticos, pero viéndolo lógicamente las concentraciones residuales de antibióticos son demasiado bajas como para actuar sobre bacterias tanto sensibles como resistentes. El riesgo más grande para la salud de los consumidores radica en la utilización de antibióticos en animales, en quienes se estaría desarrollando la resistencia (FAO, 2004).

Los residuos de antibióticos podrían acelerar la emergencia y evolución de bacterias Resistentes a Antibióticos y Genes Resistentes a Antibióticos (ARGs) y el riesgo asociado con el resistoma (parte del genoma bacteriano relacionado con resistencia) y a bacterias resistentes a antibióticos que se encuentran en el ambiente y que están relacionadas a la transmisión de ARB y ARGs a humanos (Manaia, 2017).

2.6.2 Aspectos Toxicológicos

La evaluación del riesgo de los residuos de medicamentos en animales se realiza tomando en cuenta los siguientes parámetros:

2.6.2.1 Nivel sin Efectos Observables (NOEL)

El NOAEL es la mayor concentración o cantidad de una sustancia a la que no ocurren efectos detectables en una población expuesta (EFSA, 2019).

2.6.2.2 Ingesta Diaria Admisible (IDA)

La IDA es el cálculo de la cantidad de una sustancia en los alimentos o el agua potable que se puede ser consumida durante toda la vida sin presentar un riesgo apreciable para la salud. Por

lo general, se expresa en miligramos de la sustancia por kilogramo de peso corporal y se aplica a sustancias químicas como aditivos alimentarios, residuos de pesticidas y medicamentos veterinarios (EFSA, 2019)

2.6.2.3 Límites Máximos de Residuos (LMR)

Se denomina “residuos” a los rastros o trazas que dejan pesticidas o medicamentos veterinarios en los animales (*Codex Alimentarius*, 2019). El LMR es la máxima cantidad de residuos en alimentos o alimentos para animales, expresada en miligramos por kilogramo (EFSA, 2019).

a) Residuos de Plaguicidas

Un LMR es la cantidad máxima de residuos de plaguicidas permitido según las leyes en alimentos o piensos (tanto en el interior como en la superficie) en pesticidas aplicados de acuerdo a las buenas prácticas agrícolas (*Codex Alimentarius*, 2019).

b) Residuos de Medicamentos Veterinarios

EL LMR es la máxima concentración de residuos permitida por las leyes en un producto alimenticio de origen animal al cual se le administró un medicamento veterinario (*Codex Alimentarius*, 2019).

2.6.2.4 Tiempo de Espera

Es el periodo de tiempo entre la última administración de un medicamento y la recolección de tejidos o productos comestibles de un animal tratado que garantice que el contenido de los residuos de los alimentos cumpla con el LMR para este medicamento veterinario (*Codex Alimentarius*, 2019).

2.7 MÉTODOS DE ANÁLISIS PARA EL CONTROL DE RESIDUOS

Los métodos de análisis para residuos de antibióticos en los alimentos deben ser fiables para detectar la presencia de un residuo de interés, determinar su concentración e identificar adecuadamente al residuo (*Codex Alimentarius*, 2009).

2.7.1 Características Funcionales de los Métodos de Control de Residuos

Dentro de las normas del *Codex Alimentarius* (2009) se menciona que las características de los métodos de análisis utilizados en los programas de control de residuos dependen del método a usar, algunos detectan, otros cuantifican o confirman la presencia del residuo objetivo (*Codex Alimentarius*, 2009).

2.7.1.1 Métodos de Selección

Los métodos de selección son de carácter cualitativo o semicuantitativo y se utilizan como métodos de selección para identificar la presencia (o ausencia) de residuos que sobrepasen un LMR. Existe la posibilidad de que estos métodos no brinden información adecuada para determinar la concentración presente o para definir la estructura química de un residuo, pero estos métodos pueden usarse para detectar que productos requieren una evaluación más profunda y que productos pueden considerarse aceptables. Ejemplo: ICM (*Codex Alimentarius*, 2009).

2.7.1.2 Métodos Cuantitativos

Los métodos cuantitativos ayudan a determinar si los residuos de antibióticos presentes en una muestra sobrepasan el LMR, pero no proporcionan una confirmación completamente segura de la identidad del residuo. Los métodos que proporcionan resultados cuantitativos, deben tener un diseño estadístico que ayude en la validez la prueba. Ejemplo: Cromatografía Líquida, ELISA (*Codex Alimentarius*, 2009).

2.7.1.3 Métodos Confirmatorios

Los métodos de confirmación identifican el residuo y cuantifican su presencia. Los métodos de confirmación se basan en técnicas de cromatografía y espectrometría de masas, tales como la cromatografía líquida de alta performance acoplada a espectrometría de masas (HPLC/MS-MS).

Estos métodos son utilizados para determinar la identidad de los residuos, por lo que deben proporcionar la información de la estructura química. Cuando el método de confirmación no puede brindar información cuantitativa, el resultado de cuantificación del método cuantitativo

original debe verificarse utilizando otro método cuantitativo alternativo debidamente validado (*Codex Alimentarius*, 2009).

2.7.2 Clasificación de los Métodos Analíticos

La Comisión del *Codex Alimentarius* (1994) clasifica en tres tipos:

2.7.2.1 Métodos Analíticos Tipo I

También llamados métodos de referencia, ya que poseen el mayor grado de confianza para cuantificar e identificar la estructura de un residuo. Presentan el inconveniente de que para su realización precisan de un tratamiento previo y además implican una elevada inversión de tiempo. Ejemplo: cromatografía combinada con espectrometría de masas.

2.7.2.2 Métodos Analíticos Tipo II

Estos métodos determinan la concentración de un residuo, pero no permite la identificación segura de su estructura. Comúnmente se utiliza uno de estos métodos para determinar la presencia de un residuo y un segundo método para identificar el tipo de residuo. Ejemplo: Cromatografía Líquida+UV.

2.7.2.3 Métodos Analíticos Tipo III

Estos métodos proporcionan información no definitiva, pero de utilidad para el análisis de residuos. Por lo general, determinan la presencia o ausencia de algún residuo utilizando técnicas no instrumentales. Debido a esto se les llama métodos de selección, semicuantitativos o de “screening”, los cuales son de utilidad en programas de control de residuos en alimentos debido a que tienen una alta capacidad muestral, comodidad y costo reducido.

Entre los métodos de “screening” podemos encontrar que los más utilizados son los métodos basados en el test de inhibición del crecimiento microbiano (ICM) y los ensayos de inmunoenzimáticos, de receptor específico, que se describen a continuación:

a. Métodos microbiológicos

Estos métodos están basados en la capacidad de difusión de un antibiótico presente en una muestra de interés sobre un medio de cultivo que posee un organismo de prueba determinado. De contener la muestra una concentración suficiente de un antibiótico, el crecimiento de la cepa de prueba será reducido o inhibido. Principalmente se basan en la formación de halos, los cuales son formados debido a la inhibición del crecimiento de bacterias alrededor de las muestras problema. También pueden ser colorimétricos, y se basan en cambios de coloración del medio debido a metabolitos generados por el crecimiento de microorganismos en el medio (Cullor, 1992).

Estos métodos no pueden determinar la identidad del antibiótico ni la concentración del mismo, pero cumplen un rol primario de importancia, debido a que son fáciles de implementar, poseen bajos costos y otorgan una buena confiabilidad, por estas razones son métodos de elección en análisis rutinarios (Booth y Harding, 1986).

b. Métodos inmunológicos y enzimáticos

Debido a la necesidad de obtener resultados más certeros y en un tiempo más corto, se fomentó el desarrollo de técnicas que utilizan un receptor inmune o enzimático, el cual corresponde a una variante establecida del test de ELISA. Principalmente, un antibiótico o grupo de antibióticos es atrapado mediante una unión específica, ya sea a un receptor inmune o enzimático que es inmovilizado en fase sólida o mediante un receptor de espectro amplio, como los que se encuentran en determinadas células bacterianas (Cullor, 1992; Reina, 2003).

Gran cantidad de este tipo de ensayos se basan en un principio de competitividad, en el cual el antibiótico presente en la muestra compite por el receptor con un antibiótico unido a una enzima. Después de un tiempo de incubación, la enzima marcadora realiza una reacción de color o fluorescencia, donde su intensidad será inversamente proporcional a la presencia de un antibiótico. Debido al principio de competencia, una baja intensidad está relacionada a un resultado positivo, mientras que una alta se relaciona a un resultado negativo (Cullor, 1993).

Estos tipos de técnicas están relacionados a métodos cualitativos, más costosos que los microbiológicos, pero más específicos, sensibles y rápidos, donde sus fabricantes proveen un lector colorimétrico o un espectrofotómetro para exactitud en la interpretación de los resultados (Briones, 2005).

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. LUGAR Y TIEMPO

Las muestras fueron obtenidas de dos mataderos de cuyes de la provincia de Jauja, región Junín. El procesamiento de las muestras se realizó en el Laboratorio de Salud Pública y Salud Ambiental (LSPSA) de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (FMV-UNMSM), durante el año 2018.

3.2. MATERIALES Y EQUIPOS

3.2.1. Materiales

- Placas petri.
- Tijeras
- Geles refrigerantes
- Neveras de plástico
- Tubos de ensayo.
- Gradillas.
- Pinzas.
- Probetas
- Ansa de siembra.
- Hisopos de madera estériles.

- Frascos de vidrio.
- Envases y botellas de vidrio con tapa de 400 ml estériles.
- Agua destilada.
- Bolsas (3x4cm)
- Regla medidora de halo de inhibición.
- Plumón marcador indeleble.
- Mascarillas.
- Guantes.
- Cofias.
- Pipetas de 1 microlitro
- Puntas desechables para pipetas
- Sistema de lavado manual y agua destilada.
- Recipientes para reactivos
- Recipientes para los desinfectantes para desechos
- Papel absorbente para el secado de microplaca
- Recipientes para reactivos
- Recipientes para los desinfectantes para desechos
- Papel absorbente para el secado de microplaca

3.2.2. Medios de Cultivos, Reactivos, Cepas Bacterianas

- Cepas de *Bacillus subtilis* (ATCC 6633).
- Discos control de Neomicina (30 ug).
- Solución estándar Mc Farland 0.5.
- Medio Agar Muller Hilton.
- Caldo Trypticase de Soya.
- Kit ELISA MaxSignal® Enrofloxacin

3.2.3. Equipos

- Agitador tipo vortex.
- Autoclave.
- Balanza analítica
- Centrifuga.
- Congelador con temperatura igual o menor a $-20^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$

- Estufa de incubación con temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$
- Mechero
- Lector de Placas de ELISA
- Refrigeradora con temperatura de $4^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$

3.3. DISEÑO EXPERIMENTAL

3.3.1. Tamaño de muestra

El tamaño de muestra se determinó mediante la fórmula de poblaciones infinitas (Aguilar, 2005). Se consideró un 50% de probabilidad de encontrar la presencia antibióticos en cuyes faenados, 50% de no encontrar la presencia de antibióticos en cuyes faenados un nivel de confianza del 95%, un error permisible del 7% y una población estimada de 259 552 cuyes en la provincia de Jauja (INEI, 2012). Se determinó un tamaño de muestra de 196 cuyes y se trabajó con 200 animales.

$$n = \frac{Z^2 \times p \times q}{d^2}$$

Donde:

n = Tamaño de muestra

Z = Valor del Z crítico

p = Proporción aproximada del fenómeno en estudio en la población de referencia

q = Proporción aproximada de que el fenómeno no ocurra en la población de referencia

d = Nivel de precisión absoluta

Fuente: Aguilar (2005)

$$Z = 95\% \approx 1.96$$

$$N = 259\,552$$

$$p = 50\% = 0.05$$

$$q = 50\% = 0.05$$

$$d = 7\% = 0.07$$

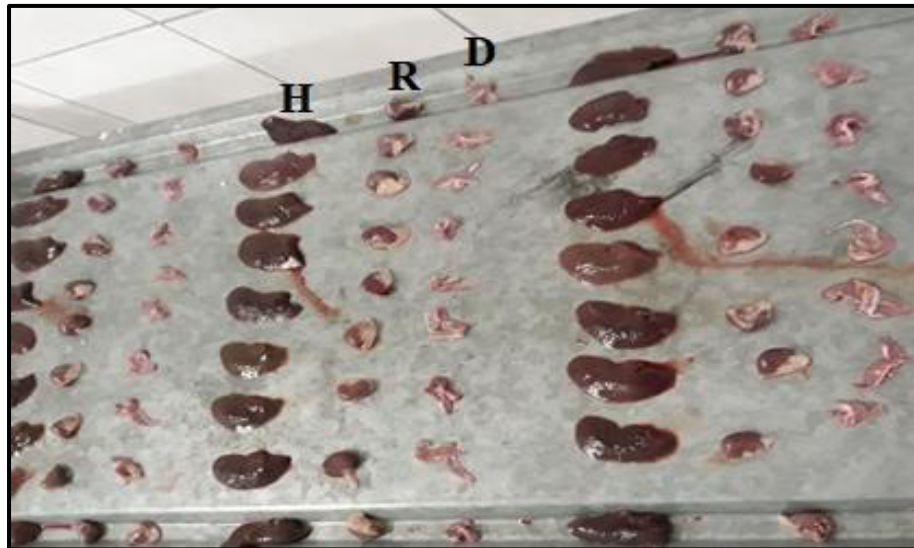
$$n = \frac{1.96^2 \times 0.5 \times 0.5}{0.07^2}$$

$$n = 196 \approx 200$$

3.4. TOMA DE MUESTRA

El muestreo se realizó durante el eviscerado de los animales en diferentes granjas de cuyes de la provincia de Jauja. Se obtuvo muestras de músculo diafragma, hígado y riñón de cada uno de los 200 cuyes, tal como se observa en la Figura 3. Las muestras fueron introducidas en bolsas de polietileno de primer uso y rotuladas, estas se colocaron en cajas térmicas que contenían geles refrigerantes (4°C). Terminada la recolección de las muestras estas fueron trasladadas al Laboratorio de Salud Pública y Salud Ambiental de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, donde se almacenaron en congelación hasta su procesamiento.

Figura 3. Toma de muestras de músculo diafragma (D), hígado (H) y riñón (R) durante el eviscerado de cuyes.



3.5. PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS

3.5.1. Screening Microbiológico – Test de Inhibición del Crecimiento Microbiano (ICM)

3.5.1.1. Preparación del Agar Mueller Hinton (MH)

- Se preparó el medio a partir de la base deshidratada según las indicaciones del fabricante.
- Se autoclavó y dejó enfriar hasta que alcanzó los 45°C aproximadamente.
- Se midió el pH, obteniéndose valores entre 7.2 y 7.4 a temperatura ambiente.
- El medio fue repartido en placas Petri, siendo el grosor del agar 4 mm aproximadamente.

3.5.1.2. Preparación del Estándar para el Inóculo

- Para la estandarización del inóculo en placas se usó una suspensión de Sulfato de Bario (BaSO_4) en agua estéril con un valor de turbidez de 0.5 en la escala de Mc Farland.

3.5.1.3. Preparación del Inóculo de *Bacillus subtilis* (ATCC 6633)

- Se tomaron colonias de *Bacillus subtilis* (ATCC 6633) aisladas en agar MH utilizando un ansa de siembra.
- Las colonias fueron colocadas en tubos que contenían 5 ml de caldo Tripticasa de Soya (TSB), las cuales se incubaron entre 35°C a 37°C hasta que alcancen la turbidez del estándar para el inóculo (0.5 en la escala de Mc Farland).

3.5.1.4. Sembrado en Placas

- Se sumergieron hisopos estériles dentro de los tubos que contenían el inóculo de *Bacillus subtilis* (ATCC 6633), durante 45 minutos.
- Se realizó la siembra de *Bacillus subtilis* (ATCC 6633) utilizando el hisopo embebido en caldo TSB con la cepa dentro placas con agar MH, las estrías se realizaron en 3 direcciones diferentes de tal manera que se cubra toda la superficie del agar. Finalmente, se dejaron reposar por 5 minutos para que el exceso de humedad superficial sea absorbido.

3.5.1.5. Preparación de Muestras

- Las muestras se retiraron de congelación y fueron colocadas en una bandeja hasta que alcanzaron la temperatura ambiental.
- De cada uno de los órganos (músculo, riñón e hígado) obtenidos se cortó 1g el cual fue introducido en bolsas de primer uso para luego ser trituradas.

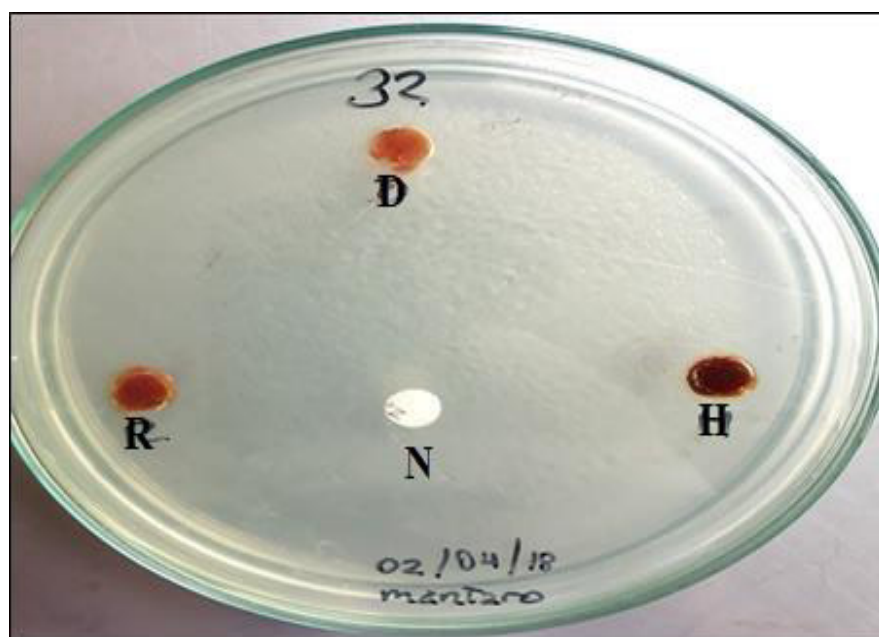
3.5.1.6. Inoculación de Muestras y Disco de Control

- Se realizaron 3 orificios circulares de aproximadamente 5 mm de diámetro en el agar MH que contenía la cepa. Los orificios estaban distribuidos equidistantemente alrededor de la placa.
- Se introdujo, con un ansa estéril, en cada uno de los 3 orificios las muestras trituradas de hígado, riñón y diafragma respectivamente pertenecientes a un mismo animal hasta completar todo el espacio dentro del orificio.
- En cada una de las placas con MH, fue colocado en la parte central un disco control de Neomicina (30mg), y se incubó a 37°C por 24 horas, tal como se muestra en la Figura 4.

3.5.1.7. Lectura de Resultados

- Luego de la incubación, se procedió a medir el diámetro de las zonas de inhibición de crecimiento microbiano, con la regla de Kirby Bauer, para cada muestra y disco de control. Se consideró como muestra positiva aquellas placas que tenían una zona de inhibición mayor o igual a 2 mm y como muestra negativa a aquellas no tuvieron zonas de inhibición o que esta sea menor a 2 mm.

Figura 4. Distribución de muestras de músculo diafragma (D), hígado (H) y riñón (R) acompañadas del disco control de neomicina (N) en placa Petri con agar MH.



3.5.2 Análisis Inmunoenzimático - Test de ELISA

3.5.2.1 Preparación de Muestras

- Se seleccionaron al azar 30 muestras de hígado aleatoriamente para que ello sea representativo (Sultan, 2014). Considerando la tabla de números aleatorios propuestas por Días (2009).
- Las muestras de hígado fueron colocadas en una bandeja hasta que alcanzaron la temperatura ambiente.
- Se utilizó 1 g de cada muestra de hígado (triturado) para la determinación de Enrofloxacin.

3.5.2.2 Realización de Test de ELISA

- Con las muestras trituradas de hígado se procedió según las indicaciones del fabricante del Kit ELISA MaxSignal® Enrofloxacin.

3.5.2.3 Lectura de Resultados

- La determinación de la presencia de Enrofloxacin se basaron en los valores la Absorbancia Relativa (%) de los estándares a diferentes concentraciones proporcionados por el Kit ELISA MaxSignal® Enrofloxacin, a partir de los cuales se obtuvo una Curva de Calibración que permitió determinar la concentración de residuos de enrofloxacin en las muestras de hígado.

IV. RESULTADOS

Tras el screening microbiológico, utilizando el test de ICM, de las muestras de hígado, riñón y músculo diafragma no se obtuvieron muestras positivas a la presencia de residuos de antibióticos (0%, 0/200). (Cuadro 8), debido a que no se observó la formación de halo de inhibición. El disco de control de neomicina presento la formación de halos de inhibición dando validez al screening microbiológico (Figura 5).

Cuadro 8. Frecuencia de la presencia de residuos de antibióticos en muestras de músculo diafragma, hígado y riñón de cuyes destinados al consumo humano en la provincia de Jauja

Órgano	Total de Muestras	Muestras Positivas	Muestras Positivas (%)
Músculo Diafragma	200	0	0
Hígado	200	0	0
Riñón	200	0	0

Al ser todas las muestras negativas al screening microbiológico se seleccionaron 30 muestras al azar de hígado (Shahid *et al.*, 2007), para continuar con la metodología experimental, las cuales fueron analizadas con el Kit ELISA MaxSignal® Enrofloxacin. Para la determinación de las concentraciones en las muestras se obtuvo una Curva de Calibración (Figura 6) a partir de los estándares a concentraciones determinadas.

Figura 5. Resultado del test de Inhibición de Crecimiento Microbiano de muestras de músculo diafragma (D), hígado (H) y riñón (R) acompañadas del disco control de neomicina (N) en placa Petri con agar MH.

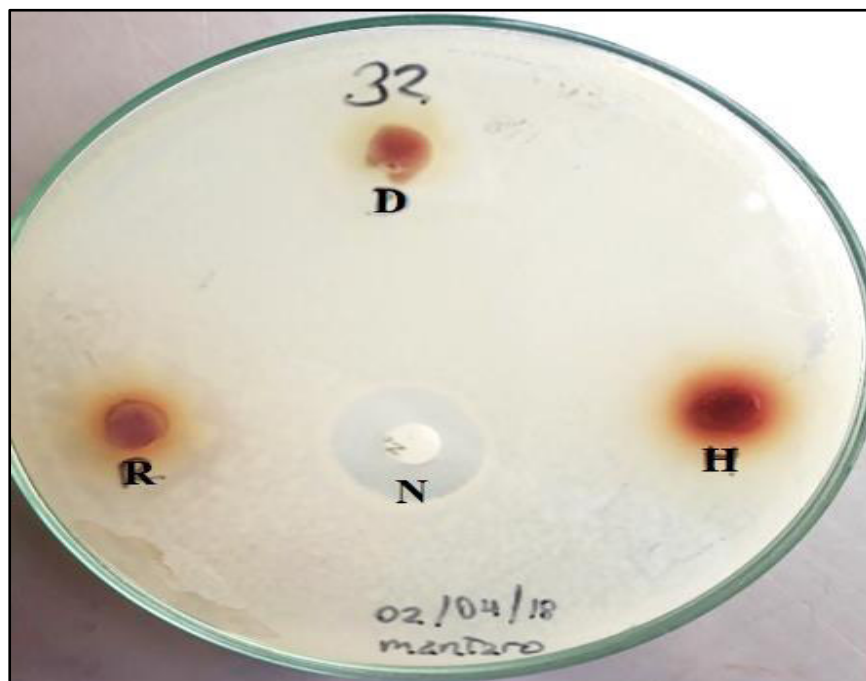


Figura 6. Curva de Calibración para la detección de residuos de enrofloxacin mediante el Test de ELISA.

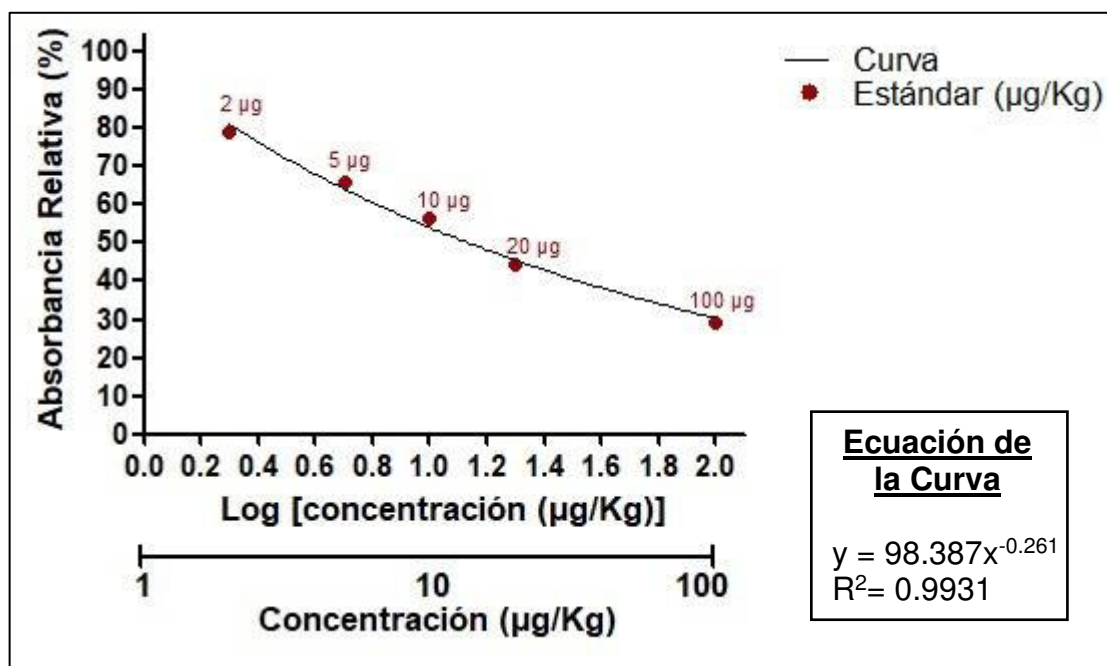
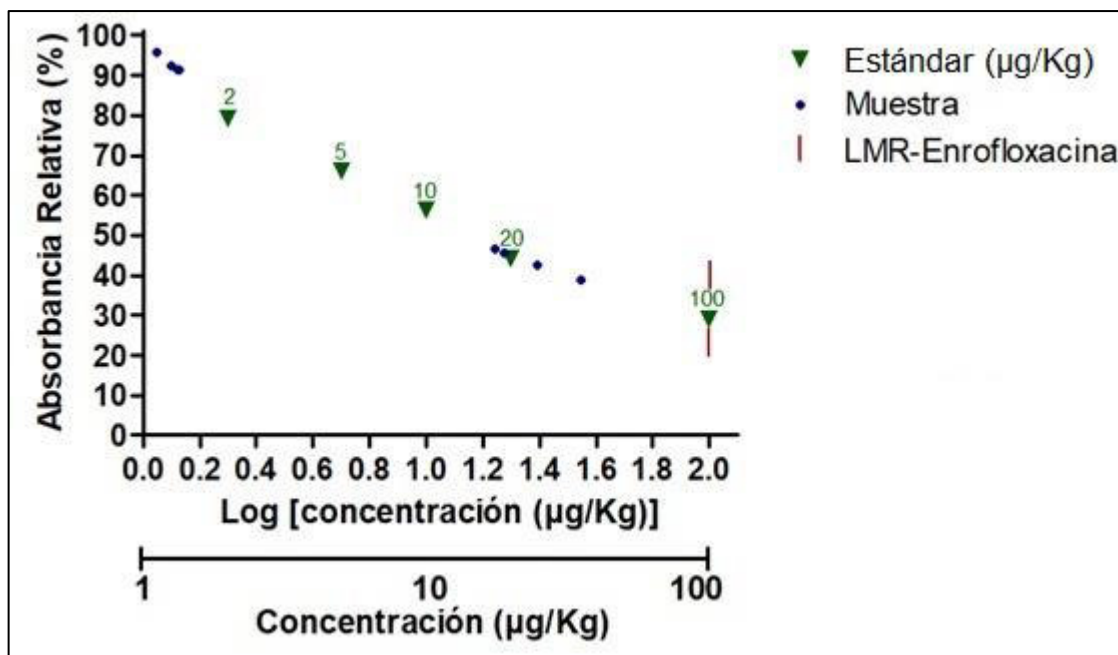


Figura 7. Resultados del test de ELISA para la detección de residuos de enrofloxacin en hígado de cuyes.



Finalmente, en el análisis inmunoenzimático, utilizando el test de ELISA para enrofloxacin, se obtuvo 26.67% (8/30) de muestras positivas en hígado de cuyes, con concentraciones que variaban desde 1.26 µg/Kg hasta 35.1 µg/Kg (Cuadro 9). Estas concentraciones se encontraron por debajo de los niveles de LMR para enrofloxacin establecidos por la UE (Figura 7).

Cuadro 9. Resultados de la detección de residuos de enrofloxacin en hígado de cuyes mediante el test de ELISA.

	CONCENTRACIÓN (µg/Kg)	ABSORBANCIA RELATIVA (%)
Estándar 1	0.00	100.00
Estándar 2	2.00	79.32
Estándar 3	5.00	66.12
Estándar 4	10.00	56.44
Estándar 5	20.00	44.25
Estándar 6	100.00	29.28
Muestra 1	0.00	100.00
Muestra 2	0.00	100.00
Muestra 3	24.54	42.66
Muestra 4	0.00	100.00
Muestra 5	17.47	46.62
Muestra 6	0.00	100.00
Muestra 7	1.11	95.64
Muestra 8	0.00	100.00

Muestra 9	0.00	100.00
Muestra 10	0.00	100.00
Muestra 11	1.32	91.42
Muestra 12	0.00	100.00
Muestra 13	0.00	100.00
Muestra 14	0.00	100.00
Muestra 15	0.00	100.00
Muestra 16	35.10	38.86
Muestra 17	0.00	100.00
Muestra 18	0.00	100.00
Muestra 19	1.33	91.24
Muestra 20	0.00	100.00
Muestra 21	0.00	100.00
Muestra 22	1.26	92.56
Muestra 23	0.00	100.00
Muestra 24	0.00	100.00
Muestra 25	0.00	100.00
Muestra 26	0.00	100.00
Muestra 27	0.00	100.00
Muestra 28	18.93	45.65
Muestra 29	0.00	100.00
Muestra 30	0.00	100.00

V. DISCUSIÓN

En el presente estudio mediante el screening microbiológico utilizando el test ICM se determinó un 0% (0/200) de cuyes positivos a la presencia de residuos de antibióticos en muestras de músculo diafragma, hígado y riñón de cuyes destinados al consumo en la provincia de Jauja. Dichos resultados podrían deberse a que en la provincia de Jauja se están realizando buenas prácticas para la administración de antibióticos en cuyes, en relación a una dosificación y tiempo de espera adecuado. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Ampuero (2018), quien evaluó la presencia de residuos de antibióticos en músculo, hígado y riñón de cuyes destinados a consumo humano utilizando el test de ICM, el trabajo se realizó en la ciudad de Huancayo, obteniendo 0% (0/160) de cuyes positivos a la presencia de residuos de antibióticos. Las ciudades de Huancayo y Jauja están ubicadas en la región Junín, distanciadas por tan solo 45 Km, ambas forman parte del Valle del Mantaro lugar donde se da la mayor producción de cuyes de la región Junín (Inforregión, 2017), por lo que se podría extrapolar a que actualmente se está dando un uso adecuado de antibióticos en la producción de cuyes en esta región a diferencia de otras en el país. Se han encontrado residuos de antibióticos en cuyes destinados a consumo humano mediante el test de ICM en la región de La Libertad (83%) y en la región Lambayeque (36%) (Ampuero, 2018). Existen otros estudios como el de Aguilar (2018), quien encontró un 39.30% (133/338) de canales bovinas positivas a la presencia de residuos de antibióticos utilizando el test de ICM, demostrando que es una prueba confiable para la detección de residuos de antibióticos.

En la actualidad, no existen estudios publicados en relación a la farmacocinética de enrofloxacin en cuyes, pero sí en otras especies que también pertenecen al orden Rodentia como ratones (*Mus musculus*) y ratas (*Rattus rattus*), especies en las cuales se determinó 1.48 h y 1.8 h de tiempo de vida media ($T_{1/2}$) de enrofloxacin en suero sanguíneo (Bregante *et al.*, 1999). Estos estudios realizados en ratas y ratones están dirigidos a la evolución de los efectos que produce la enrofloxacin en animales de experimentación y no para especies destinadas al consumo. Dentro de las especies destinadas al consumo humano tenemos a los conejos (*Oryctolagus cuniculus*), y los pollos (*Gallus gallus domesticus*). Los conejos pertenecen a la orden Lagomorpha y están muy emparentados filogenéticamente a la orden Rodentia, ambos pertenecientes al clado Glires (Lacher *et al.*, 2016), por lo que sería la especie destinada al consumo con estudios de farmacocinética más relacionada a los cuyes (*Cavia porcellus*).

Dentro de estos estudios tenemos al realizado por Broome y Brooks (1999), quienes determinaron que después de la administración oral de 5mg/Kg de enrofloxacin por vía oral en conejos (*Oryctolagus cuniculus*) se obtenía un 61% de biodisponibilidad (F%), el tiempo para la concentración máxima (Cmax) fue de 2.3 h y el tiempo medio de residencia (TMR) fue de 8.46 h en plasma.

Bugyei *et al.* (1999), realizaron una investigación donde determinaron que al administrar enrofloxacin a 5mg/Kg por vía oral a pollos, estos presentaron un TMR de 13.4 h en plasma. La diferencia entre el TMR de pollos y conejos es de aproximadamente 5 h, evidenciándose las diferencias en cuanto al metabolismo de fármacos en ambas especies. Por ello, se ha establecido un tiempo de espera de 48 h para conejos y 7 días para pollos basándose en la difusión de enrofloxacin a tejidos y fluidos corporales (AEMPS, 2016). Considerando que los cuyes están relacionados filogenéticamente a los conejos se consideró extrapolar los resultados de conejos a cuyes, por lo que se tendría un rápido metabolismo de enrofloxacin, que implica un menor tiempo de espera necesario a diferencia de otras especies como el pollo. Ortiz (Ortiz T, Comunicación personal, Lima 2019), actualmente investiga el metabolismo y tiempo de espera de la enrofloxacin en tejidos (hígado, riñón y músculo diafragma) de cuyes y sugiere que después de 32 h de administrar enrofloxacin a una dosis de 5mg/Kg vía oral, esta se estaría eliminando completamente del organismo de los cuyes.

El tiempo de eliminación de enrofloxacin mencionado por Ortiz (Ortiz T, Comunicación personal, Lima 2019) en cuyes no es distante al tiempo de espera establecido para conejos por la AEMPS (2016), pudiéndose tener cuyes aptos para consumo humano dos días después de la administración de enrofloxacin. Por lo tanto, los datos obtenidos durante el test ICM en el

presente trabajo podría deberse a que la enrofloxacin fue administrada como mínimo dos días antes del muestreo, por ello fue indetectable por el test de ICM.

El test de ICM que realizó en el presente trabajo utilizó como cepa de evaluación al *Bacillus subtilis* ATCC 6633 la cuál es una cepa sensible a enrofloxacin a una concentración de 30 µg (Okerman *et al.* 2007), dicha cantidad es la quinta parte del LMR establecido para enrofloxacin (100ug/kg) según la UE (Sultan, 2014). Existen limitantes como el pH y la correcta difusión de la muestra en el agar que pueden producir que exista una variación en la detección de los residuos utilizando el test de ICM con *Bacillus subtilis* ATCC 6633 como cepa de prueba (Okerman *et al.*, 2007).

Debido a que ninguna muestra resultó positiva al test de ICM, para continuar con el diseño experimental se realizó adicionalmente para confirmar los resultados del ICM el análisis de 30 muestras de hígado seleccionadas al azar para el test de ELISA. Se obtuvo un 26.67% (8/30) de muestras positivas para enrofloxacin con valores de 24.54 µg/Kg, 14.47 µg/Kg, 1.32 µg/Kg, 35.10 µg/Kg, 1.33 µg/Kg, 1.33 µg/Kg, 1.26 µg/Kg y 18.93 µg/Kg respectivamente. Todos estos valores se encuentran por debajo del LMR de enrofloxacin (100 µg/Kg), comprobándose la presencia de residuos de enrofloxacin en cuyes de la provincia de Jauja pero a niveles permitidos para su comercialización. Al comparar los resultados obtenidos por el test de ICM y el test de ELISA, se evidencia una mayor sensibilidad del test ELISA frente a un screening microbiológico. El test de ELISA utilizado para la detección de enrofloxacin posee un 100% de sensibilidad a residuos de enrofloxacin y un límite de detección de hasta 1 µg/Kg (MaxSignal, 2013). Si bien las ventajas de una prueba inmunoenzimática como el test de ELISA frente a una prueba microbiológica como el test ICM son la sensibilidad y la “cuantificación”, esto implica una mayor inversión además de necesitarse equipos de laboratorio que comúnmente no podemos encontrar en mataderos (Clanjack *et al.*, 2011).

Existen estudios en otras especies como pollos broilers donde también se ha buscado residuos de enrofloxacin en músculo utilizando el test de ICM y el test de ELISA como el de Clanjack *et al.*, 2011, quienes utilizaron como cepa de prueba a la *Escherichia coli* ATCC 10 536 y el ELISA MaxSignal-Enrofloxacin, determinando que se obtienen los mismos resultados en ambas pruebas hasta 24 horas después de la administración de enrofloxacin para la detección de sus residuos.

Ramatla *et al.*, 2017, realizaron una evaluación de residuos de antibióticos en carne cruda de 3 especies (porcino, vacuno y aves) utilizando diferentes métodos de analíticos ELISA, HPLC,

Cromatografía en Capa Fina (TLC) e ICM, mencionando que el test de ELISA tiene un mayor potencial para el monitoreo de residuos de antibióticos en comparación con los métodos microbiológicos. Esto debido a que tiene una mayor sensibilidad y genera información específica de residuos de un antibiótico.

En los últimos años, el monitoreo realizado por SENASA para la presencia de residuos de antibióticos utiliza técnicas más sofisticadas como el LC/MS/MS en animales destinados a consumo humano, pero lamentablemente no cubre un amplio número de muestras que brinden representatividad en diferentes regiones debido a la demanda de recursos para la utilización de esta técnica. SENASA, ha encontrado residuos de enrofloxacina y su metabolito ciprofloxacina en carne cuyes procedentes de Cajamarca, Lima y Tacna, señalando que debido a la de LMR para estos metabolitos esta carne se consideraría no apta (SENASA, 2017).

Álvarez (2014), menciona que se está dando un incremento en la exportación de carne de cuy destinada a consumo humano y está requiere cumplir con estándares establecidos para la salud de los consumidores, debiéndose evaluar la presencia de residuos de antibióticos. Dichos estándares están normados por cada una de las regiones de los países a donde se desea comercializar un producto. En este estudio se trabajó bajo las normativas establecidas por la UE sobre el uso de enrofloxacin en animales de abasto, que indican que el LMR de enrofloxacin es de 100 µg/Kg (EMA, 2002), comprobándose que las concentraciones detectadas en cuyes no son de riesgo para el consumidor según una normativa internacional.

El presente estudio demuestra que existen residuos de enrofloxacin en cuyes destinados a consumo humanos en la provincia de Jauja-Región Junín a niveles aptos para el consumo humano.

VI. CONCLUSIONES

- El test de ICM no detectó la presencia de antibióticos en hígado, riñón y músculo diafragma de cuyes destinados al consumo humano en la provincia de Jauja.
- El test de ICM es menos sensible para la detección de residuos de enrofloxacin que el test de ELISA.

III. RECOMENDACIONES

- Realizar estudios para poder determinar la farmacocinética y el tiempo de espera adecuado de enrofloxacin en cuyes.
- Capacitar a la población acerca de la utilización de antibióticos en la producción de animales como alimento destinado al consumo humano.
- Realizar monitoreos de manera continua para verificar que los productos cárnicos no posean residuos que puedan generar un riesgo a la salud de los consumidores.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. **[AEMPS] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2016.** Ficha técnica o resumen de las características del producto: Enrofloxacin Universal. 7 p.
2. **[EFSA] European Food Society Authority. 2019.** Glossary. [Internet] [18 julio 2019]. Disponible en : <https://www.efsa.europa.eu/en/glossary-taxonomy-terms>
3. **[EMA] European Medicine Agency .1998.** Enrofloxacin, Summary Report (2). 6 p.
4. **[EMA] European Medicine Agency.2002.** Enrofloxacin, Summary Report (5). 2 p.
5. **[FAO] Food and Agriculture Organization. 2004.** Uso de antimicrobianos en animales de consumo: incidencia del desarrollo de resistencia en salud pública. Roma: FAO. 67 p.
6. **[INIA] Instituto Nacional de Innovación Agraria. 2003.** Producción de cuyes. Disponible en: www.minagri.gob.pe/portal/especial-iv-cenagro/40-sector-agrario/situacion-de-las-actividades-de-crianza-y-produccion/300-cuyes
7. **[INIA] Instituto Nacional de Innovación Agraria. 2005.** Cuy Raza Andina. Disponible en: <http://repositorio.inia.gob.pe/bitstream/inia/640/1/Trip-Cuy.pdf>
8. **[INIA] Instituto Nacional de Innovación Agraria. 2004.** Boletín Informativo de Cuy raza Perú. Lima. Perú.
9. **[INIA] Instituto Nacional de Innovación Agraria. 2005.** Boletín Informativo de Cuy raza Andina. Lima. Perú.
10. **[INIA] Instituto Nacional de Innovación Agraria. 2011.** Cuy Raza Perú. Disponible en: http://repositorio.inia.gob.pe/bitstream/inia/691/1/Trip-Cuy_raza_Peru.pdf

11. [ITIS] Integrated Taxonomic Information System. 2019. *Cavia porcellus*. Taxonomic Serial No: 584713 [19 de agosto de 2019] [Internet]. Disponible en: https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=584713#null
12. [MGAP] Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca. 2015. Buenas prácticas de uso de medicamentos veterinarios. Uruguay. MGAP. 30 p.
13. [MINAGRI] Ministerio de Agricultura y Riego. 2018. Sector agropecuario. Lima: MINAGRI. Disponible en: <http://www.minagri.gob.pe/portal/>
14. [SENASA] Servicio de Sanidad Agraria. 2012. Plan Anual de Monitoreo de Contaminantes en Alimentos Agropecuarios. Lima: SENASA. 136p.
15. [SENASA] Servicio de Sanidad Agraria. 2013. Plan Anual de Monitoreo de Contaminantes en Alimentos Agropecuarios. Lima: SENASA. 132p.
16. [SENASA] Servicio de Sanidad Agraria. 2014. Plan Anual de Monitoreo de Contaminantes en Alimentos Agropecuarios. Lima: SENASA. 120p.
17. [SENASA] Servicio de Sanidad Agraria. 2016. Plan Anual de Monitoreo de Contaminantes en Alimentos Agropecuarios. Lima: SENASA. 136p.
18. [SENASA] Servicio de Sanidad Agraria. 2017. Plan Anual de Monitoreo de Contaminantes en Alimentos Agropecuarios. Lima: SENASA. 130p.
19. Ahn Y, Linder S, Veatch B, Steve S, Haydée A, Pineiro S, *et al.* 2012. In Vitro Enrofloxacin Binding in Human Fecal Slurries. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 62, 74-84 p.

- 20. Alborn W, Allen N, Preston D. 1991.** Deptomycin disrupts membrane potential in growing *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 31(7):1093-1099.
- 21. Álvarez K. 2009.** Presencia de sustancia inhibidoras del crecimiento microbiano en huevos de gallinas destinados al consumo humano en Lima Metropolitana. Tesis de Médico Veterinario. Lima: Univ. Nac. Mayor de San Marcos. 107 p.
- 22. Álvarez S. 2014.** Situación actual y perspectivas de la exportación de carne de cuy (*Cavia porcellus*). Tesis de Ingeniera Zootecnista. Lima: Univ. Nac. Agraria La Molina. 44 p.
- 23. Ampuero J. 2018.** Determinación de residuos e antibióticos en músculo, hígado y riñón de cuy de crianza intensiva en cuatro ciudades del país. Tesis de Médico Veterinario Zootecnista. Lima: Univ. Científica del Sur. 55 p.
- 24. Amy R, Lisa Y, Shawn M, Polly W. 2007.** What do we feed to food production animals Are view of animal feeding redients and their potential impacts on human health. *Environmental Health Perspectives* 115(5), 663–670pp.
- 25. Aral F, Karacal F, Baba F. 2008.** The effect of enrofloxacin on sperm quality in male mice. *J Research in Veterinary Science* 84: 95-99 pp.
- 26. Aranibar E. 2009.** Cuantificación de folículos maduros viables en cuyes *Cavia porcellus* de razas Andina y Perú. Tesis de Médico Veterinario y Zootecnista. Lima: Univ. Per. Cayetano Heredia.
- 27. Ataucusi S. 2015.** Manejo técnico de la crianza de cuyes en la sierra del Perú. 1a ed. Lima: Caritas del Perú. 44 p.
- 28. Baird T, Caruso M, Gauvin D, Dalton J. 2019.** NOEL and NOAEL: A retrospective analysis of mention in a sample of recently conducted safety pharmacology studies. *J Pharmacol Toxicol Methods*.

- 29. Bermingham E, Papich M, Vivrette S. 2000.** Pharmacokinetics of enrofloxacin administered intravenously and orally to foals. *Am J Vet. Res.* 61 . 706-709pp.
- 30. Bermingham E, Papich M. 2002.** Pharmacokinetics after intravenous and oral administration of enrofloxacin in sheep. *Am J Vet Res.* 63:1012–7pp.
- 31. Booth J, Harding F. 1986.** Testing for antibiotic residues in milk. *Vet. Rec.*, 119: 556-69.
- 32. Botana M. 2016.** Farmacología Veterinaria. 1ª ed. Argentina: Panamericana. 550 p.
- 33. Bregante M, Saez P, Aramayona J, Fraile L, Garcia M, Solans C. 1999.** Comparative pharmacokinetics of enrofloxacin in mice, rats, rabbits, sheep, and cows. *Am J Vet Res.* 60(9):1111-6.
- 34. Briones P. 2005.** Detección de residuos de antimicrobianos, en leche bovina procesada, mediante métodos de “screening”. Tesis de Médico Veterinario. Santiago: Universidad de Chile. 81 p.
- 35. Broome R, Brooks D, Babish J, Copeland D, Cozelman G. 1991.** Pharmacokinetic properties of enrofloxacin in rabbits. *American Journal of Veterinary Research.* Vol 52.
- 36. Bugyei K, Black W, McEwen S. 1999.** Pharmacokinetics of enrofloxacin given by the oral, intravenous and intramuscular routes in broiler chickens. *Can J Vet Res.* 63(3):193-200pp.
- 37. Bustamante L, Bustamante V. 2009.** Producción y enfermedades de cuyes. Lima: Facultad de Medicina Veterinaria, Univ Nacional Mayor de San Marcos. 237 p.
- 38. Calvo J, Martínez L. 2009.** Mecanismos de acción de los antimicrobianos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009; 27(1):44–52 p.

- 39. Članjak E, Smajlović M, Čaklovica F, Alagić D, Čaklovica K, Smajlović A. 2011.** Detection of enrofloxacin residues in chicken meat by microbiological (growth inhibition test) and ELISA method after experimental prophylactic and therapeutic application. *Meso prvi Hrvat časopis o mesu*.;XIII(3):198, 167–205 pp.
- 40. Castanon J. 2007.** History of the use of antibiotic as growth promoters in European poultry feeds. *Poult Sci* 86, 2466-2471 pp.
- 41. Chauca L. 1997.** Producción de Cuyes (*Cavia porcellus*) Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación. FAO. Roma – Italia. 120 pp.
- 42. Chávez J. 2016.** Estrategias de mejoramiento genético en cuyes. Simposio Nacional Avances y Perspectivas en la Producción de Cuyes. 25-26 nov. 2016. Oficina de Extensión Universitaria y Proyección Social-UNALM. Lima – Perú.
- 43. Chen C, Malik M, Snyder M, Drlica K. 1996.** DNA gyrase and topoisomerase IV on the bacterial chromosome: quinolone – induced DNA cleavage. *J. Mol. Biol.* 258:627-637pp.
- 44. Codex Alimentarius. 1994.** Criteria for evaluating acceptable methods for codex purposes. Joint FAO/WHO Food Standards programme, Codex committee on methods of Analysis and Sampling: 19th session, Budapest, Hungary.
- 45. Codex Alimentarius. 2009.** Directrices para el diseño y la implementación de programas nacionales reglamentarios de aseguramiento de inocuidad alimentaria relacionados con el uso de medicamentos veterinarios en los animales destinados a la producción de alimentos. CAC/GL 71-2009. 51 pp.
- 46. Codex Alimentarius. 2018.** Límites Máximos De Residuos (LMR) Y Recomendaciones sobre la Gestión De Riesgos (RGR) para residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos.CX/MRL 2-2018. 45 pp.

- 47. Codex Alimentarius. 2019.** Glossary of Terms and Definitions. [Internet], [8 julio 2019]. Disponible en: <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/codex-texts/dbs/vetdrugs/glossary/en/>
- 48. Cullor J. 1992.** Test for identifying antibiotic residues in milk: How well do they work. *Vet. Med.*, 87(12): 1235-41.
- 49. Cullor J. 1993.** Antibiotic residue test for mammary gland secretions. *Vet. Clin. North. Am. Food Anim. Pract.*, Nov., 9(3): 609-29.
- 50. Díaz V. 2009.** Metodología de la Investigación Científica y Bioestadística para Profesionales y Estudiantes de Ciencias de la Salud. Finis Terrae. 1ra ed. 586 pp.
- 51. Douthwaite S. 1992.** Interaction of the antibiotics clindamycin and lincomycin with *Escherichia coli* 23S ribosomal RNA. *Nucleic Acids Res.* 20:4717-4720.
- 52. El Comercio. 2018.** Día Nacional del Cuy: ¿Cuántas razas existen en el Perú?. [Internet][12 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://elcomercio.pe/peru/dia-nacional-cuy-razas-existen-peru-noticia-567032>
- 53. El Korchi, G. 2006.** Farmacocinética y eficacia de Oxitetraciclina tras su administración intramuscular en bovino. Depleción tisular. Facultad de Veterinaria. Univ. Autónoma de Barcelona. 171 pp.
- 54. Etebu E, Arikekpar I. 1997.** Antibiotics: Classification and mechanisms of action with emphasis on molecular perspectives. *Int J Appl Microbiol Biotechnol Res*;96(2):535–41.
- 55. Falagas M, Rafailidis P, Matthaiou D. 2010.** Resistance to polymyxins: Mechanisms, frequency and treatment options. *Drug Resist. Update.* 13:132-138 pp.
- 56. Gil V. 2007.** Importancia del cuy y su competitividad en el mercado. *Arch. Latinoam. Prod. Anim.* 15 (Supl. 1): 216 – 217 pp.

- 57. Harkness J, Turner R, Vandewoude S, Wheler C. 2010.** The Biology and Medicine of Rabbits and Rodents, fifth ed. Blackwell Publishing, Ames, IA.
- 58. Huamán M. 2019.** Manual de Bioseguridad y Sanidad en Cuyes. INIA. Lima, Perú. 90 pp.
- 59. Higaonna R. 2004.** Crianza de cuyes. Lima Perú. 50 pp.
- 60. Higaonna R. 2005.** Producción y manejo de cuyes. Crianza de cuyes. Guía didáctica. INIA. Lima Perú. Hayem,
- 61. Hong W, Zeng J, Xie J. 2014.** Antibiotic drugs targeting bacterial RNAs. Acta Pharm. Sin B. 4(4):258-265pp.
- 62. Inforegión. 2017.** Junín: Agencia de Prensa Ambiental. [Internet], [13 junio 2017]. Disponible en: <http://www.inforegion.pe/241660/junin-crianza-de-cuyes-se-convierte-en-un-boom-en-el-valle-del-mantaro/>
- 63. Inkacuy. 2018.** Lima: INKACUY SAC. [Internet], [8 julio 2018]. Disponible en: www.inkacuy.com.pe/
- 64. Kahne D, Leimkuhler C, Lu W, Walsh C. 2005.** Glycopeptide and lipoglycopeptide antibiotics. Chem. Rev. 105(2):425-448 pp.
- 65. Lacher T, Murphy W, Rogan J, Smith A, Upham N. 2016.** Evolution, phylogeny, ecology, and conservation of the Clade Glires: Lagomorpha and Rodentia. Handb Mamm world, Vol 6 lagomorphs rodents.(July 2017):15–26.
- 66. La República. 2018.** Junín: nacen dos futuras líneas de cuyes, Mantaro y Saños. Lima: GRUPO LA REPÚBLICA [25 de junio 2018]. Disponible en: <https://larepublica.pe/sociedad/1266728-instituto-nacional-innovacion-agraria-menciona-futuras-razas-cuyes-mantaro-sanos/>

- 67. Levine C, Hiasa H, Marians K. 1998.** DNA Gyrase and Topoisomerase IV: Biochemical Activities, Physiological Roles during Chromosome Replication, and Drug Sensitivities. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Structure and Expression*, 1400, 29-43 pp.

- 68. Lim S, Hossain M, Park J, Choi S, Kim G. 2008.** The Effects of Enrofloxacin on Canine Tendon Cells and Chondrocytes Proliferation in Vitro. *Veterinary Research Communications*, 32, 243-253 pp.

- 69. Linnaeus C. 1758.** *Systema naturæ per regna tria naturæ, secundum classes, ordines, genera, species, cum characteribus, differentiis, synonymis, locis.* 1 (10th ed.). Stockholm: Laurentius Salvius. pp. [1–4], 1–824.

- 70. Manaia C, 2017.** Assessing the risk of antibiotic resistance transmission from the environment to humans: non-direct proportionality between abundance and risk. *Trends Microbiol* 25, 173–181 pp.

- 71. Maślanka T, Jaroszewski J, Mikołajczyk A, Rotkiewicz T. 2009.** Effect of Increasing Doses of Enrofloxacin on Chicken Articular Cartilage. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 12, 21-33 pp.

- 72. Mattos J, Palacios G, Glorio P, Morales S. 2013.** Efecto de la muña (*Satureja parvifolia*) como aditivo no nutricional en la estimulación de *Lactobacillus* sp., y control de *Salmonella* Typhimurium en cuyes de carne. *Científica*. 10 (2): 123 – 134 pp.

- 73. MaxSignal. 2013.** Enrofloxacin ELISA Test Kit manual Catalog #:1017. Bioo Scientific Corp. 10 p.

- 74. Menkem Z, Ngangom B, Tamunjoh S, Boyom F. 2018.** *Acta Ecol Sin* [Internet]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.chnaes.2018.10.004>

- 75. Montalvo M, Olivos O, Gilabert S y Rodríguez A. 2004.** Análisis del riesgo de los medicamentos veterinarios presentes en los alimentos. *Rev. Actualidad en Farmacología y Terapéutica*. 2(3):168-75 pp.

- 76. Ordoñez R. 2003.** Plan de introducción de la carne de cuy en Lima Metropolitana: estudio de mercado y propuesta empresarial. Tesis para Magíster en Administración de Negocios. Lima: Pontificia Universidad Católica del Perú. 213 pp.
- 77. Okerman L, Noppe H, Cornet V, De Zutter L. 2007.** Microbiological detection of 10 quinolone antibiotic residues and its application to artificially contaminated poultry samples. *Food Addit Contam.*24(3):252–7.
- 78. Park J, Uehara T. 2008.** How bacteria consume their own exoskeleton (turnover and recycling of cell wall-peptidoglycan). *Microbiol. Mol. Biol.* 72:211-227 pp.
- 79. Peng M, Salaheen S, Biswas D. 2014.** *Animal Health: Global Antibiotic Issues.*
- 80. Pérez J. 2005.** Ensayos de familiarización en la técnica de detección de residuos de antibióticos y sulfamidas en músculo esquelético animal por el método de las cuatro placas [Tesina]: Buenos Aires: Universidad de Belgrano. 98 pp.
- 81. Plumb D. 2010.** Plumb, Manual de farmacología veterinaria. 6a ed. Buenos Aires. Inter-Médica. 1239 p.
- 82. Ramatla T, Ngoma L, Adetunji M, Mwanza M. 2017.** Evaluation of Antibiotic Residues in Raw Meat Using Different Analytical Methods. *Antibiotics.*6(4):34 p.
- 83. Revelo A, Tobar M, Benavides J, Astaiza J. 2012.** Estudio de utilización de medicamentos recomendados por almacenes agropecuarios para explotaciones cuyícolas de Pasto, Nariño, Colombia. *Rev Colomb Ciencias Químicas Farm.* 41(2):143–56 pp.
- 84. Richardson V. 2008.** Diseases of Domestic Guinea Pigs. 2a. Diseases of Domestic Guinea Pigs. Oxford: Blackwell Science. 153 p.
- 85. Richez P, Pedersen A, Jong D, Monlouis D. 1997.** Plasma pharmacokinetics of parenterally administered danofloxacin and enrofloxacin in pigs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 20, 41–42pp.

- 86. Sarria J. 2005.** Producción comercial de cuyes. Lima: Universidad Nacional Agraria La Molina.
- 87. Sarria J. 2017.** Situación y perspectivas de la crianza de cuyes en el Perú. XXV Taller de actualización. Univ Nac Agraria La Molina.
- 88. Sarria J. 2014.** Lima: Agencia Agraria de Noticias. Falta de manejo técnico y de gestión frena consumo de carne de cuy. [Internet], [10 febrero 2014]. Disponible en: <https://agraria.pe/>
- 89. Shomer N, Holcombe H, Harkness J. 2015.** Biology and Diseases of Guinea Pigs. Laboratory Animal Medicine: Third Edition. 247–283 pp.
- 90. Sultan I. 2014.** Detection of Enrofloxacin Residue in Livers of Livestock Animals Obtained from a Slaughterhouse in Mosul City. J Vet Sci Technol. 05(02):2–4 pp.
- 91. Talaro K, Chess B. 2008.** Foundations in microbiology. 8th Ed. McGraw Hill, New York.
- 92. Yan H, Tian M, Row K. 2008.** Determination of Enrofloxacin and Ciprofloxacin in Milk Using Molecularly Imprinted Solid-Phase Extraction. Journal of Separation Science, 31, 3015-3020 pp.
- 93. Yu F, Yu S, Yu L, Li Y, Wu Y, Zhang H. 2014.** Determination of Residual Enrofloxacin in Food Samples by a Sensitive Method of Chemiluminescence Enzyme Immunoassay. Food Chemistry, 149, 71-75 pp.
- 94. Westropp L, Sykes J, Irom S, Daniels J, Smith A, Keil D. 2012.** Evaluation of the Efficacy and Safety of High Dose Short Duration Enrofloxacin Treatment Regimen for Uncomplicated Urinary Tract Infections in Dogs. Journal of Veterinary Internal Medicine, 26, 506-512 pp.
- 95. Zambrano O. 2015.** Costos de producción de crianza artesanal y tecnológica del cuy (Cavia porcellus) en Cajamarca. Tesis para Maestría en Agronegocios. Lima: Univ Nac Agraria La Molina. 89 p.